
Synthese und Charakterisierung neuer helikal-chiraler enantiodifferenzierender Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie

vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des Grades
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

Dissertation

von

Mira Schwab (geb. Köberle)



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Erstgutachterin: Prof. Dr. Christina M. Thiele
Zweitgutachter: Prof. Dr. Michael Reggelin

Darmstadt 2018

Schwab, Mira :
Synthese und Charakterisierung neuer helikal-chiraler enantiodifferenzierender
Orientierungsmedien für die NMR-Spektroskopie
Darmstadt, Technische Universität Darmstadt,
Jahr der Veröffentlichung der Dissertation auf TUpriints: 2018
urn:nbn:de:tuda-tuprints-74200
Tag der Einreichung: 07. März 2018
Tag der mündlichen Prüfung: 23. April 2018

Veröffentlichung unter CC-BY-NC-ND 4.0 International
<http://creativecommons.org/licenses>

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht oder wurden auf internationalen Konferenzen vorgestellt. Zusätzlich zum Hauptthema entstandene Publikation sind in dieser Arbeit nicht aufgeführt und entsprechend in grau dargestellt.

Publikationsliste:

- **Thermoresponsive Alignment Media in NMR-spectroscopy: Helix Reversal of a Copolyaspartate at Ambient Temperatures**
M. Schwab, V. Schmidts, C. M. Thiele
eingereichtes Manuskript
- **Polyaspartates as Thermoresponsive Enantiodifferentiating Helically Chiral Alignment Media for Anisotropic NMR-Spectroscopy**
M. Schwab, D. Herold, C. M. Thiele
Chem. Eur. J. **2017**, 23 (58), p. 14576-14584, DOI: 10.1002/chem.201702884
- **Uncovering Key Structural Features of an Enantioselective Peptide-Catalyzed Acylation Utilizing Advanced NMR Techniques**
E. Procházková, A. Kolmer, J. Ilgen, M. Schwab, L. Kaltschnee, M. Fredersdorf, V. Schmidts, R. C. Wende, P. R. Schreiner, C. M. Thiele
Angew. Chem. 2016, 128, 15986–15991, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 15754–15759

Vorträge:

- **Homochiral Polyaspartates as a New Alignment Medium in NMR Spectroscopy of Small Organic Molecules**
Chirality 2016, Heidelberg, 07/16 (upgraded poster)

Posterbeiträge:

- **Understanding the origin of the selectivity of the organocatalyzed enantioselective acylation of 1,2-alkane diols**
A. Kolmer, M. Köberle, M. Fredersdorf, A.-C. Pöppler, C. E. Müller, P. R. Schreiner, C. M. Thiele
GDCh FGMR 37th Annual Discussion Meeting, Darmstadt, 09/15
- **Synthesis of helically chiral liquid crystalline polyphosphazenes**
M. Köberle, S. Jeziorowski, C. M. Thiele
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (*PACIFICHEM*), Honolulu, Hawaii, USA, 12/15
- **Homopolyaspartates as new alignment medium in NMR spectroscopy of small organic molecules**
M. Köberle, A. Hofstädter, F. Roth, V. Schmidts, C. M. Thiele
8. *JCF Frühjahrssymposium*, Kiel, 03/16
- **Hot and Cool RDCs: Investigations on the Alignment Process**
M. Schwab, M. Hirschmann, C. M. Thiele
SMASH 2017, Baveno/Italy, 09/17



Danksagung

An dieser Stelle bin ich vielen Personen zu Dank verpflichtet, ohne deren Unterstützung diese Promotion so nicht möglich gewesen wäre.

Mein erster Dank geht an PROF. DR. CHRISTINA M. THIELE, da sie mir diese Promotion ermöglichte. Ich möchte mich ganz besonders dafür bedanken, dass „Material- und Chemikalien-technisch“ immer alles möglich war, der Arbeitsplatz in dem neuen Gebäude ein Traum ist und mir die Möglichkeit geboten wurde, an wissenschaftlichen Konferenzen teilzunehmen. Danke für das entgegengebrachte Vertrauen und vor allem für die Anerkennung und Begeisterung für meine wissenschaftlichen Arbeiten. Danke an meine Schwester im Geiste.

PROF. DR. IAN TEASDALE danke ich, dass ich seiner Gruppe in Linz bei der Synthese der Polyphosphazene über die Schulter blicken durfte. Danke an PROF. DR. ROBERT LUXENHOFER für die GPC-Messungen in Würzburg. MARTIN LUCAS danke ich für GC-Messungen im Arbeitskreis CLAUS. Mein weiterer Dank gebührt meinen ehemaligen und aktuellen Kollegen des Arbeitskreis Thiele. Zunächst möchte ich DR. ANDREAS KOLMER dafür danken, dass er mich in den Arbeitskreis Thiele gebracht hat. DR. VOLKER SCHMIDTS danke ich für sein bewundernswertes Engagement anderen Menschen bei jederart von Fragestellung zu helfen, welches durch sein unglaubliches Wissen möglich ist. Ebenso danke ich ihm für seine Beiträge zu den Veröffentlichungen sowie für die vielen konstruktiven Diskussionen. Meinen ehemaligen Laborkollegen DR. STEFANIE HANSMANN und MAX HIRSCHMANN danke ich für die lustige Zeit und die vielen tollen Gespräche. MAX HIRSCHMANN gilt mein besonderer Dank, da er durch sein Können und Wissen einen großen Beitrag zu dieser Arbeit, durch seine Bachelor- und Masterarbeit sowie durch den gemeinsamen Austausch, leistete. Ebenso danke ich ihm für das Korrekturlesen dieser Arbeit und für die letzten Ergebnisse zu den Polyaspartaten. SHARON JEZIOROWSKI und MATTHIAS WERNIG danke ich für ihren erfolgreichen Beitrag bei den Polyphosphazenen in ihren Master- bzw. Bachelorarbeiten. DOMINIK HEROLD danke ich, dass es durch seine tolle Dokumentation seiner Arbeiten ein leichtes war, seine Beiträge zur Veröffentlichung einzuarbeiten. TIMO IMHOF danke ich für die Messungen zur Kompatibilität der Medien sowie für seine synthetischen Arbeiten bei den Polyaspartaten. JAN FÄHRMANN und ALESSA SCHOLZ danke ich für ihre Arbeiten bei der Synthese und Charakterisierung der Polyaspartate in ihren Bachelor-arbeiten. CHRISTOPHER ROß danke ich für die vielen und schnellen GPC-Messungen in den vergangenen Monaten sowie für seine gute Laune. MICHAELA STANDHARDT danke ich für ihre tolle Organisation des Labors sowie für ihre seelische und fachliche Unterstützung. JENS NOWAG danke ich für die Hilfe bei den MCST-und MCMT-Rechnungen. Meinem aktuellen Bürokollegen FELIX ROTH danke ich für die lustigen und aufheiternden Sprüche, welche das Abfassen dieser Arbeit erträglicher haben werden lassen. DR. NILS MEYER, DR. LUKAS KALTSCHNEE, DR. YULIA MOSKALENKO, DR. CHRISTIANE BETZ, MICHAELA FRÖHLICH, SANDRA PACKMOHR, ELIŠKA PROCHÁZKOVÁ, MARCEL ALCARAZ-JANSEN, MARTIN LEYENDECKER,

KEVIN KNOLL, DOMINIC SCHIRRA, JULIAN ILGEN, JONAS KIND und SUSANN WEIßHEIT danke ich für den Kokolores in den gemeinsamen Kaffeepausen sowie für die manchmal auch ernsthaften Gespräche.

HENDRIK SPOD, VALENTINA KRUPP, SARAH OTTO und CHRISTINA MOKOU danke ich für die unnachahmlich lustige Zeit im Studium sowie für die freitäglichen Mittagspausen-Therapiesitzungen, die die Sorgen der Promotion haben verschwinden lassen.

MICHAELA HIEMER danke ich für den erfolgreichen Ruderausgleich zur Promotion zu teilweise unmenschlichen Uhrzeiten.

Meiner Familie gebührt mein tiefster Dank, da sie mir so viel Rückhalt geben und immer an mich glauben. Danke für 30 Jahre Unterstützung, Ansporn, Zuspruch und Hilfe in allen Lebenslagen. Durch euch stehe ich heute da, wo ich bin.

DR. FREDERICK SCHWAB, meinem Mann, besten Freund und Seelenverwandten, danke ich für das mehrfache Lesen dieser Arbeit, seine immer fortwährende Unterstützung, seinen Zuspruch, seinen Rat und seine Geduld in allen Lebenslagen. Danke, dass du mich in jeder Facette hinnimmst. Ich liebe dich.

„Was du für den Gipfel
hältst, ist nur eine Stufe.“

Seneca



Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------------------|---|-----|
| Danksagung | iii | |
| Inhaltsverzeichnis | vii | |
| Abkürzungsverzeichnis | viii | |
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Stand der Forschung | 3 |
| 2.1. | Strukturbestimmung organischer Moleküle mittels NMR-Spektroskopie | 3 |
| 2.1.1. | Residuale dipolare Kopplung | 4 |
| 2.1.2. | Konzept der RDC-basierten Strukturanalyse | 5 |
| 2.1.3. | Anwendungsbeispiele der RDC-basierten Strukturaufklärung | 9 |
| 2.2. | Orientierungsmedien | 13 |
| 2.2.1. | Anisotrop gequollene Gele (SAG) | 13 |
| 2.2.2. | Flüssigkristalline Phasen | 16 |
| 2.3. | Polyphosphazene | 21 |
| 2.4. | Polypeptide | 25 |
| 2.4.1. | Strukturelle Aspekte | 25 |
| 2.4.2. | Synthese der Polypeptide | 32 |
| 3 | Aufgabenstellung | 37 |
| 4 | Ergebnisse und Diskussion | 41 |
| 4.1. | Polyphosphazene | 41 |
| 4.2. | Polyaspartate | 60 |
| 4.2.1. | Homopolyaspartate | 60 |
| 4.2.2. | Copolymer aus Polyaspartaten | 116 |
| 4.2.3. | Kompatibilitätsanalyse der Polyaspartat-basierten Medien | 177 |
| 4.2.4. | Orientierungseigenschaften in verschiedenen Lösungsmitteln | 189 |
| 4.2.5. | Zusammenfassung und Vergleich verschiedener Orientierungsmedien | 197 |
| 5 | Zusammenfassung und Ausblick | 201 |
| 6 | Experimenteller Teil | 205 |
| 6.1. | Allgemeine Arbeitsbedingungen | 205 |
| 6.2. | Synthese der Polyphosphazene | 208 |
| 6.3. | Synthese der Polyaspartate | 227 |
| 6.4. | RDC-Analyse in anisotropen Proben | 231 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 234 |
| Anhang | | 244 |
| Erklärung | | 246 |
| Erklärung | | 247 |
| Lebenslauf | | 248 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| a | anti |
| A (fett) | Alignment-Tensor |
| ADEQUATE | engl. <i>Adequate sensitivity Double-QUAntum Transfer Experiment</i> |
| AMM | engl. <i>Activated Monomer Mechanism</i> |
| APhES | 2-Acrylamido-2-phenylethan-1-sulfonsäure |
| ATR | abgeschwächte Totalreflektion (engl. <i>Attenuated Total Reflection</i>) |
| B_0 | Magnetfeld |
| BBFO | engl. <i>Broad Band Fluorine Observe</i> |
| c | Konzentration |
| CEI | engl. <i>coloumb-explosion-imaging</i> |
| CD | Circulardichroismus |
| CDI | Carbonylimidazol |
| CLIP/CLAP | engl. <i>Clean In Phase/ Clean Anti Phase</i> |
| Copo | Copolymer |
| COSY | engl. <i>CORrelation SpectroscopY</i> |
| δ | chemische Verschiebung |
| d | deutert |
| d | Schichtdicke |
| D | dipolare Kopplung |
| D_a | axiale Komponente des Orientierungstensors |
| D_r | rhombische Komponente des Orientierungstensors |
| $\Delta\nu_Q$ | Quadrupolaufspaltung |
| DCA | Dichloressigsäure |
| DCE | Dichlorethan |
| DCM | Dichlormethan |
| DFT | Dichtefunktionaltheorie |
| DMEA | Dimethylethanolamin |
| DMF | <i>N,N'</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DP | Polymerisationsgrad (engl. <i>Degree of Polymerization</i>) |
| DSC | Dynamische Differenzkalorimetrie (engl. <i>Differential Scanning Calorimetry</i>) |
| EA | Elementaranalyse |
| ECD | elektronischer Circular Dichroismus |
| ee | Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i>) |
| FTIR | Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie |
| $\gamma_{I/S}$ | gyromagnetische Verhältnisse der beiden Kernspins <i>I</i> und <i>S</i> |
| g | <i>gauche</i> |
| GDO | engl. <i>Generalized Degree of Order</i> |
| GPC | Gelpermeationschromatographie |
| HETLOC | engl. <i>Heteronuclear Long Range Couplings</i> |
| HEMA | 2-Hydroxyethylmethacrylat |
| HMBC | engl. <i>Heteronuclear Multibond Correlation</i> |
| HMDS | Hexamethyldisilazan |

| | |
|-----------|--|
| HMQC | engl. <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> |
| HMW | hochmolekular (engl. <i>High Molecular Weight</i>) |
| hotFCHT | engl. <i>hot</i> , FC: Franck-Cordon, HAT: Herberg-Teller |
| HPLC | Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. <i>High Performance Liquid Chromatographie</i>) |
| HSQC | engl. <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> |
| HT | engl. <i>High Temperature</i> |
| HTD | hochtemperatur domäne (engl. <i>High Temperature Domain</i>) |
| HV | Hochvakuum |
| IPC | Isopinocampheol |
| <i>J</i> | skalare Kopplung |
| LLC | Lyotrop flüssigkristallin (engl. <i>Lyotropic Liquid Crystalline</i>) |
| LMW | niedermolekular (engl. <i>Low Molecular Weight</i>) |
| LT | engl. <i>Low Temperature</i> |
| LTD | niedrigtemperatur Domäne (engl. <i>Low Temperature Domain</i>) |
| m | Masse |
| M | Molaremasse |
| μ_0 | Feldkonstante |
| MALDI-TOF | engl. <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight</i> |
| MAS | engl. <i>Magic Angle Spinning</i> |
| MCMT | engl. <i>Multi Conformer Multi Tensor</i> |
| MCST | engl. <i>Multi Conformer Single Tensor</i> |
| MD | Moleküldynamik |
| MTD | mittlere Temperatur Domäne (engl. <i>Medium Temperature Domain</i>) |
| NAM | engl. <i>Normal Amine Mechanism</i> |
| NCA | <i>N</i> -Carboxyanhydrid |
| n.b. | nicht bestimmt |
| NMP | <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon |
| NMR | Kernmagnetischeresonanz (engl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>) |
| NOE | Nuklearer Overhauser Effekt (engl. <i>Nuclear Overhauser Effect</i>) |
| ORD | Optische Rotationsdispersion |
| P(fett) | Wahrscheinlichkeitstensor; engl. <i>Probability tensor P</i> |
| PAA | Polyacrylamid |
| PALES | Computerprogramm, engl. <i>prediction of molecular alignment from structure</i> |
| PAN | Polyacrylonitril |
| PBLG | Poly- γ -benzyl-L-glutamat |
| PBLA | Poly- β -benzyl-L-aspartat |
| PCBL | Poly- ϵ -carbobenzyl-L-lysine |
| PCM | engl. <i>Polarizable Continuum Model</i> |
| PDI | Polydispersitätsindex |
| PDMS | Polydimethylsiloxan |
| PELG | Poly- γ -ethyl-L-glutamat |
| PEO | Polyethylenoxid |
| PM | Purpormembran |
| PMLA | Poly- β -methyl-L-aspartat |

| | |
|---------------|---|
| PMLG | Poly- γ -methyl-L-glutamat |
| PMMA | Polymethylmethacrylat |
| PPA | Polyphenylacetylen |
| PPLA | Polyphenethyl-D-aspartat |
| PPLA | Polyphenethyl-L-aspartat |
| PS | Polystyrol |
| PSMBDG | Poly- γ -(S)-methylbutyl-L-glutamat |
| PSMBLG | Poly- γ -(S)-methylbutyl-D-glutamat |
| PTFE | Polytetrafluorethylen |
| Q, q | Qualitätsfaktoren |
| QCI | engl. <i>Quadruple Channel Inverse</i> |
| Q.E. COSY | engl. <i>Quadrupolar Extented COrrrelation Spectroscopy</i> |
| r | Abstand |
| RDC | residuale dipolare Kopplung (engl. <i>Residual Dipolar Coupling</i>) |
| RI | Brechungsindex (engl. <i>Refractive Index</i>) |
| RIS | engl. <i>Rotational Isomeric State</i> |
| RMSD | mittlere quadratische Abweichung (engl. <i>Root Mean Square Deviation</i>) |
| ROE(SY) | engl. <i>Rotating frame nuclear Overhauser Effect (Spectroscopy)</i> |
| ROP | ringöffnende Polymerisation (engl. <i>Ring Opening Polymerization</i>) |
| RT | Raumtemperatur |
| s | syn |
| S | Orientierungsgrad |
| S(fett) | Orientierungstensor S |
| SAG | anisotrop gequollene Gele (engl. <i>Strain induced Alignment in a Gel</i>) |
| SCST | engl. <i>Single Conformer Single Tensor</i> |
| SI | Begleitinformation (engl. <i>Supporting Information</i>) |
| SVD | engl. <i>Singular Value Decomposition</i> |
| t | trans |
| T | totale Kopplung |
| θ_{CD} | Elliptizität |
| T_c | Helixinversionstemperatur |
| TBAB | Tetrabutylammoniumbromid |
| TBI | engl. <i>Triple Broad Band Inverse</i> |
| TCE | 1,1,2,2-Tetrachlorethan |
| TEA | Triethylamin |
| TFA | Trifluoressigsäure (engl. <i>Trifluoroacetic Acid</i>) |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMEDA | N,N'-Tetramethylethylendiamin |
| UV | Ultraviolett |
| V | Volumen |
| VASS | engl. <i>Variable Angle Sample Spinning</i> |
| VCD | Vibrations-Circular Dichroismus |
| XLOC | engl. <i>X nucleus for LOng range Couplings</i> |

1 Einleitung

Chiralität (griechisch *cheir*-, hand-) fasziniert Wissenschaftler schon seit ihrer ersten Entdeckung 1801 von R. H. Häüyen in Quarz.^[1] Louis Pasteur stellte die Chiralität der Weinsäure fest und 1848 gelang es ihm, die enantiomeren Salze voneinander zu trennen.^[2] Seither gilt es diese „asymmetrischen Kräfte“, wie Pasteur es bezeichnete, zu erforschen. Allerdings ist bis heute nicht geklärt, warum die Natur beispielsweise nur L-Aminosäuren und D-Zucker für die fundamentalen Strukturen des Lebens gewählt hat und nicht die vermeintlich äquivalenten D-Aminosäuren und L-Zucker. Chiralität von Molekülen ist demnach eine nicht zu vernachlässigende Eigenschaft. So besitzen Enantiomere vieler Naturstoffe teilweise sehr unterschiedliche Eigenschaften wie beispielsweise die des Carvons **1**, dessen (*R*)-Enantiomer Bestandteil des Minzöls ist und minzig riecht, während das (*S*)-Enantiomer in Kümmelöl enthalten ist und als Träger des Aromas dient. Die Eigenschaften zweier Enantiomere können sich teilweise so sehr unterscheiden, dass das eine Enantiomer eine bestimmte positive Wirkung hat und Anwendung als Medikament findet, wohingegen das andere sehr giftig ist, wie z.B. bei Penicillamin.^[3] Häufig ist die Eigenschaft von Wirkstoffen nicht nur auf die Chiralität beziehungsweise die absolute Konfiguration stereogener Zentren zurückzuführen, da die Chiralität nur ein Teil der räumlichen Struktur ist. Es gilt die räumliche Struktur als Ganzes zu verstehen. Um Einblicke in diese Wirkprozesse zu erhalten und sie zu verstehen, ist die Strukturanalyse für Forschung und Entwicklung unentbehrlich. Nach Bestimmung der Konnektivität von Verbindungen erfolgt die Aufklärung der räumlichen Struktur. Die meisten Analyse-Techniken, wie die optische Rotationsdispersion (ORD) oder der Circular dichroismus (ECD und VCD), beschränken sich jedoch auf die Messung makroskopischer Effekte und Eigenschaften. Hierbei muss das erhaltene Vorzeichen ((+) oder (-)) der mikroskopischen Struktur eines der beiden Enantiomere zugeordnet werden. Die Zuordnung kann dann nur indirekt über theoretische Modelle und Berechnungen sowie semi-empirische Regeln getroffen werden.^[4] Eine direkte Bestimmung der Absolutkonfiguration kann beispielsweise bei Anwesenheit von Schweratomen über die Röntgenkristallstrukturanalyse erfolgen, welche Aufschluss auf die mikroskopische räumliche Atomanordnung im Festkörper gibt.^[5] Allerdings setzt diese Methode die Kristallisierbarkeit der zu untersuchenden Moleküle voraus. 2001 eröffnete die *coloumb-explosion-imaging* (CEI)-Methode^[6] neue Möglichkeiten zur Absolutkonfigurationsbestimmung, denn diese Methode erlaubt die direkte Bestimmung der absoluten molekularen Konfiguration in der Gasphase.^[4, 7-9] Jedoch liefert weder die Röntgenkristallstrukturanalyse noch die CEI-Methode *detaillierte* Informationen über molekulare Flexibilität. Zugang zu dieser Information kann nur durch die Strukturanalyse in *Lösung* erhalten werden. Dies ist vor allem in Bezug auf das rationale Wirkstoffdesign von Bedeutung, wobei es hierfür nicht viele Möglichkeiten gibt

(VCD; Mikrowellen^[10]- und NMR-Spektroskopie). Die Bestimmung der Absolutkonfiguration in Lösung ist bisher nicht möglich und stellt somit das große Fernziel dar. Die hochauflösende Kern-Magnetische-Resonanz-Spektroskopie (NMR, engl. *Nuclear Magnetic Resonance*) ist zweifelsfrei die geeignetste Methode zur Bestimmung der Struktur und Dynamik kleiner Moleküle in Lösung. Diese macht Informationen über Konstitution, Winkel- und Atomabstände zugänglich (siehe Abschnitt 2.1). Standardmäßig wird hierbei in isotroper Lösung gearbeitet. In den letzten Jahren gewann die Messung in anisotroper Umgebung immer mehr an Bedeutung und wurde in einer Bandbreite an Strukturaufklärungsproblemen angewendet (siehe Abschnitt 2.1.3).^[11-16] Diese auf residualen dipolaren Kopplungen (RDC, engl. *Residual Dipolar Coupling*) basierende Methode bringt den großen Vorteil mit sich, dass RDCs einen globalen Charakter aufweisen und zudem parametrisierungsfreie Distanz- und Winkelinformationen liefern. Zur Realisierung einer solchen anisotropen Umgebung werden sogenannte Orientierungsmedien (oder auch Alignment-Medien genannt) verwendet. Hierbei sind besonders die helikal-chiralen Orientierungsmedien hervorzuheben, da diese zusätzlich zur Bestimmung der relativen Konfiguration auch die Möglichkeit zur Unterscheidung zweier Enantiomere bieten. Auf diesem Gebiet sind es die Gruppen um LESOT und COURTIEU, die durch ihre Vielzahl an Publikationen das Potential von helikal-chiralen Orientierungsmedien aufzeigten.^[17-21] Für einige dieser Orientierungsmedien besteht allerdings die Herausforderung in der Kompatibilität der Analyten mit dem entsprechenden Medium beziehungsweise mit den entsprechenden Lösungsmitteln. Nicht jedes Orientierungsmedium ist für jeden Analyten geeignet und es kann ebenso wenig eine *a priori*-Aussage darüber getroffen werden, welches Orientierungsmedium für welchen Analyten am besten geeignet ist. Eine Ursache hierfür liegt unter anderem darin, dass das Prinzip der helikal-chiralen Orientierungsmedien, welches auf diastereomorphen Wechselwirkungen zwischen Analyt und Medium beruht, noch nicht ausreichend aufgeklärt ist. Es ist bisher unklar, welche strukturellen Gegebenheiten des Mediums die enantiodifferenzierenden Eigenschaften verbessern oder inwiefern Lösungsmittel, Konzentration, Temperatur oder die Analyten selbst den Orientierungsprozess beeinflussen. Aus diesem Grund besteht eine große Notwendigkeit in der Synthese weiterer helikal-chiraler Orientierungsmedien. Ein großes Repertoire an Medien würde weiterhin zu dem Fernziel, der Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels RDCs, enorm beitragen. Für dieses Fernziel müsste der Orientierungsprozess so gut verstanden sein, dass verlässliche Vorhersagen über die induzierte Orientierung möglich wären. Des Weiteren kann eine Vielzahl an linear unabhängigen Orientierungsmedien dazu beitragen, dass in Zukunft auf ein *a priori* Strukturvorschlag in der RDC-basierten Strukturaufklärung verzichtet werden kann.^[22-24]

2 Stand der Forschung

Dieses Kapitel ist in vier Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt wird das Prinzip der Strukturaufklärung in Lösung mittels NMR-Spektroskopie erläutert, wobei Augenmerk auf das Konzept der RDC-basierten Strukturaufklärung gelegt und dann auf Anwendungsbeispiele eingegangen wird. Im darauffolgenden Abschnitt werden die Orientierungsmedien, welche für die RDC-basierte Strukturaufklärung benötigt werden, vorgestellt. Im dritten Abschnitt wird die Stoffklasse der Polyphosphazene vorgestellt, welche sich potenziell als Orientierungsmedium eignen könnten. Im letzten Abschnitt werden die Polyaspartate vorgestellt, deren Eigenschaften neue Möglichkeiten in der RDC-basierten Strukturaufklärung bieten könnten.

2.1. Strukturbestimmung organischer Moleküle mittels NMR-Spektroskopie

Strukturaufklärung ist ein zentraler Punkt in der Wissenschaft, wofür eine Vielzahl an Methoden zur Verfügung stehen. Die wohl wichtigste und am meisten genutzte Methode zur Strukturaufklärung organischer Moleküle ist die magnetische Kernresonanz-Spektroskopie (NMR: engl. *Nuclear Magnetic Resonance*), da diese den größten Informationsgehalt zur Struktur der Analyten liefert. Außerdem erlaubt die NMR-Spektroskopie die Analyse in Lösung, sodass Informationen über die Flexibilität von Molekülen erhalten werden. Zu Beginn einer solchen NMR-basierten Strukturanalyse wird zunächst die Konnektivität der einzelnen Atome bestimmt. Dies gelingt durch Messung eindimensionaler NMR-Experimente wie dem ^1H -, ^{13}C - oder auch dem ^{31}P -Experiment, welche Informationen über die chemische Verschiebung δ oder die skalare Kopplung J liefern. Durch die Verwendung von zweidimensionalen Korrelationsexperimenten wie dem COSY^[25], HSQC^[26]-, HMBC^[27]- oder dem ADEQUATE^[28]-Experiment können die einzelnen Spinsysteme über skalare Kopplungen identifiziert werden.

Bei der Aufklärung der räumlichen Struktur, also bei Bestimmung der relativen Konfiguration und der Konformation des Moleküls, kann beispielsweise der Kern-Overhauser-Effekt (NOE, engl. *nuclear-overhauser-effect*)^[29-30] oder die Verwendung von RDCs Abhilfe schaffen. Diese basieren nicht auf Wechselwirkungen über chemische Bindungen, sondern erlauben Wechselwirkungen über den Raum zu detektieren. Molekülteile, welche weit voneinander entfernt sind, können somit zueinander in Bezug gesetzt werden. Bei der räumlichen Strukturaufklärung werden konformationsrelevante Parameter wie Winkel und Abstände benötigt. Die Diederwinkel können über die Karplusbeziehung^[31] aus der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante erhalten werden. Proton-Proton-Abstände können über den NOE-Effekt^[32-33] bestimmt werden. Allerdings geht die Abstandsabhängigkeit des NOE-Effekts mit r^{-6} einher, sodass der maximal zu messende Abstand zwischen zwei Spinpaaren etwa 5 Å beträgt.^[33] Daher ist anzumerken, dass die Distanz-

information aus dem Kern-Overhauser-Effekt ebenso ein lokaler Parameter ist wie die Winkelinformation aus der skalaren Kopplung. Diese Methode zur Konformationsanalyse stößt im Falle von molekularer Flexibilität, einer geringen Anzahl an Protonen im zu untersuchenden Molekül, bei einer großen Anzahl an stereogenen Zentren sowie bei Unterbrechungen beim NOE und skalaren Kopplungspfaden an ihre Grenzen.^[34] Aus diesem Grund bedarf es einer parametrisierungsfreien Methode, welche nicht auf der Voraussetzung uneingeschränkter Verbindungspfade beruht.

Eine hierzu komplementäre Methode ist die Verwendung von residualen dipolaren Kopplungen (RDCs), welche sowohl Abstands- auch als Winkelinformationen beinhalten und außerdem einen globalen Charakter aufweisen. Die dipolare Kopplung ist ein anisotroper NMR-Parameter und wird im folgenden Kapitel behandelt.

2.1.1. Residuale dipolare Kopplung

Die dipolare Kopplung erfolgt im Gegensatz zur skalaren Kopplung über den Raum und kann sowohl *intra*- als auch *intermolekularer* Natur sein. Werden zwei Kernspins *I* und *S* betrachtet, so beeinflusst das von Spin *I* erzeugte Magnetfeld nun das Magnetfeld, welches Spin *S* erfährt, wodurch dessen Resonanzfrequenz verschoben wird; dies ist die dipolare Kopplung. Je nach Abstand r_{IS} dieser zwei Spins und dem Winkel θ_{IS} des internuklearen Vektors relativ zum Magnetfeld B_0 , können die Stärke und das Vorzeichen dieses zusätzlichen Magnetfeldes variieren. Die dipolare Kopplung D_{IS} lässt sich somit durch Gleichung 2-1 beschreiben.^[35]

$$D_{IS} = -\frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar}{8\pi^2} \frac{1}{r_{IS}^3} \left\langle \frac{3\cos^2\theta_{IS} - 1}{2} \right\rangle \quad \text{Gleichung 2-1}$$

Wobei μ_0 für die magnetische Feldkonstante, γ_{IS} für die gyromagnetischen Verhältnissen der jeweils interagierenden Kernspins *I* und *S*, r_{IS} für den Abstand der beiden Spins voneinander und θ_{IS} für den Winkel zwischen dem Vektor der beiden Spins und dem Magnetfeld B_0 stehen. Die eckigen Klammern kodieren für das zeitliche Mittel über alle Orientierungen, welche unter anderem vom Ordnungsgrad beziehungsweise Aggregatzustand abhängig ist. Je nach Flexibilität des Moleküls ist für flexible Verbindungen ebenso eine zeitliche Mittelung über den Abstand r_{IS} zu beachten.^[11] Die dipolare Kopplung für (nicht-plastische) Festkörper liegt typischerweise im Kilohertz-Bereich, sodass in Festkörper-NMR-Spektren ohne Anwendung von *magic-angle-spinning* (MAS) breite Linien resultieren und die Auflösung der chemischen Verschiebung verloren geht. In isotroper Lösung hingegen mittelt sich die *inter*- und *intramolekulare* dipolare Kopplung zu null (wobei nicht-sekuläre Anteile nach wie vor bestehen bleiben, siehe Kern-Overhauser-Effekt), sodass hochaufgelöste Spektren erhalten werden. Jedoch geht mit dieser Mittelung der Verlust von wertvollen Strukturinformationen einher.

Durch die Anwendung von sogenannten Orientierungsmedien (siehe Abschnitt 2.2) kann auf Grund der vorherrschenden Anisotropie die dipolare Kopplung weiterhin beobachtet und deren

Strukturinformationsgehalt genutzt werden. Ist zusätzlich der Ordnungsgrad S der induzierten Orientierung ausreichend gering ($S \approx 10^{-4}$), bleibt die Auflösung der Flüssigkeits-NMR infolge der freien Translation und der geringen Einschränkung der Rotation erhalten. Dies wird dann als *residuale* dipolare Kopplung bezeichnet, da deren Größe von mehreren kHz auf die Größenordnung der skalaren Kopplung reduziert wird und dann als zusätzlicher Beitrag zur Linienaufspaltung der skalaren Kopplung in gekoppelten NMR-Spektren beobachtbar wird (siehe Abbildung 2-1).

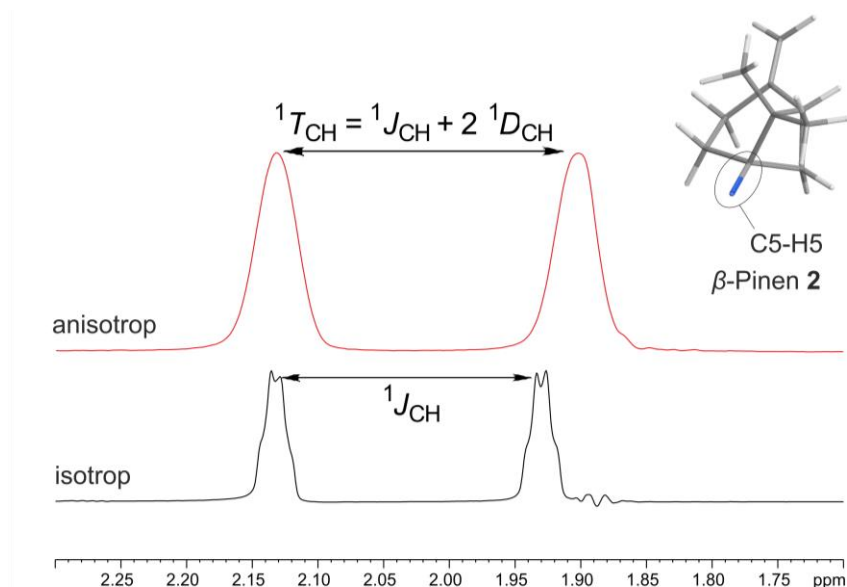


Abbildung 2-1: Vergleich einer Spur aus dem isotropen Spektrum mit der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplung in schwarz mit der Spur aus einem anisotropen Spektrum mit der totalen Kopplungskonstante $^1T_{\text{CH}}$ des diastereotopen Protons H7s von β -Pinen **2**.

Es resultiert somit eine Gesamtkopplungskonstante T , welche durch Umstellung von Gleichung 2-2 die gewünschten RDCs (D) liefert.^[11]

$$T = J + 2 \cdot D \quad \text{Gleichung 2-2}$$

Voraussetzung ist die Kenntnis der skalaren Kopplung J , welche sich durch Messung in isotroper Lösung bestimmen lässt. Im folgenden Kapitel wird erläutert wie aus den experimentell bestimmten RDCs schließlich Strukturinformationen erhalten werden.

2.1.2. Konzept der RDC-basierten Strukturanalyse

Zunächst sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass grundsätzlich zwischen zwei Analyt-Klassen unterschieden werden muss. Hierbei gibt es zum einen starre Moleküle, welche im Idealfall nur in einer Konformation populierte sind und als rigide Einheit vorliegen und zum anderen flexible Moleküle, für welche die Auswertung signifikant komplizierter wird. Aus diesem Grund wird

zunächst auf den statischen Fall eingegangen. Hierbei sind die intramolekularen Abstände der Atome konstant. Daraus resultiert, dass die Größe der RDCs dann nur noch vom zeitlich gemittelten Winkel θ zwischen dem internuklearen Vektor und dem äußeren Magnetfeld B_0 abhängt. So konnten YAN ET AL. allein durch die Größe der RDCs axiale von äquatorialen Protonen in einem sechsgliedrigen Ring unterscheiden.^[36] Basis hierfür ist die Kollinearität der axialen Protonen, welche den gleichen Winkel zum Magnetfeld bilden und somit gleich große RDCs ergeben. Die äquatorialen Protonen hingegen weisen keine Kollinearität auf und unterscheiden sich in ihrer Größe der RDCs, welche sich wiederum von der der axialen Protonen unterscheiden. Allerdings müssen RDCs der gleichen Größe nicht unbedingt den gleichen Winkel θ zum Magnetfeld bedeuten, da $3 \cos(\theta_{\text{IS}}) = x$ vier verschiedene Lösungen beinhaltet.^[11] Der auf diese Weise gewonnene Informationsgehalt in Bezug auf die Konformation eines Moleküls ist relativ gering. Für eine detailliertere Information ist es nötig, die mittlere Orientierung des Moleküls in Bezug zum Magnetfeld zu bestimmen. So führte SAUPE in den 1960er Jahren eine Methode zur Beschreibung der Orientierungsmittelung mit Hilfe des Orientierungstensors ein, welcher die zeitlich gemittelte Vorzugsorientierung eines molekülfesten Koordinatensystems zu einer Referenzachse des Laborsystems beziehungsweise zum Magnetfeld beschreibt.^[37] Der Orientierungstensor wurde 2004 von KRAMER ET AL. basierend auf dem Wahrscheinlichkeitstensor \mathbf{P} formuliert. Dieser beschreibt die Wahrscheinlichkeitsverteilung den B_0 -Feldvektor entlang einer Achse des molekülfesten Koordinatensystems zu finden. Unter den NMR-Spektroskopikern ist der Wahrscheinlichkeitstensor \mathbf{P} jedoch nicht das gebräuchliche Maß, sondern viel mehr der spurlose Alignment-Tensor \mathbf{A} mit $\mathbf{A} = \mathbf{P} - 1/3 \mathbf{1}$. Für die detaillierte Herleitung sei auf die Originalliteratur von SAUPE und KRAMER ET AL. verwiesen.^[35, 37] Der Alignment-Tensor \mathbf{A} ist eine spurlose, symmetrische 3x3-Matrix, welche aus fünf unabhängigen Elementen (RDCs) besteht. Neben den experimentellen RDCs wird ein Strukturmodell des Analyten benötigt, welches internukleare Abstände sowie Winkelinformationen liefert, sodass die entsprechenden Richtungskosinus berechnet werden können. Zusammen mit den experimentellen RDCs lässt sich ein Gleichungssystem aufstellen, welches ab dem sechsten RDC überbestimmt ist und dessen Lösung dann mittels Singulärwertzerlegung (SVD, engl. *singular value decomposition*) erfolgt. Ab dem sechsten RDC werden somit Aussagen zur Struktur erhalten. Die Güte der Lösung wird durch Korrelation der experimentell bestimmten RDCs mit den aus dem Alignment-Tensor theoretisch berechneten RDCs festgestellt (vgl. Abbildung 2-2). Daneben werden Gütekriterien wie beispielsweise der RMSD (engl. *root-mean-square-deviation*), der von CORNILESCU ET AL.^[38] eingeführte Qualitätsfaktor Q und dessen mit experimentellen Fehlern gewichtete Variante q erhalten, welche beschreiben inwiefern die experimentellen RDCs mit dem Strukturvorschlag übereinstimmen.^[39] Dies ist vor allem in Bezug auf die Bestimmung der relativen Konfiguration und die Zuordnung diastereotoper Protonen ein wichtiger Punkt, da

die Gütekriterien Auskunft darüber geben können, ob die Zuordnung korrekt erfolgt ist. An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass eine schlechte Korrelation eine viel deutlichere Aussage zur Strukturfalsifizierung gibt, als eine gute zur Strukturverifizierung. Es könnte immer noch einen anderer Strukturvorschlag geben, der zu einer besseren Lösung führt.

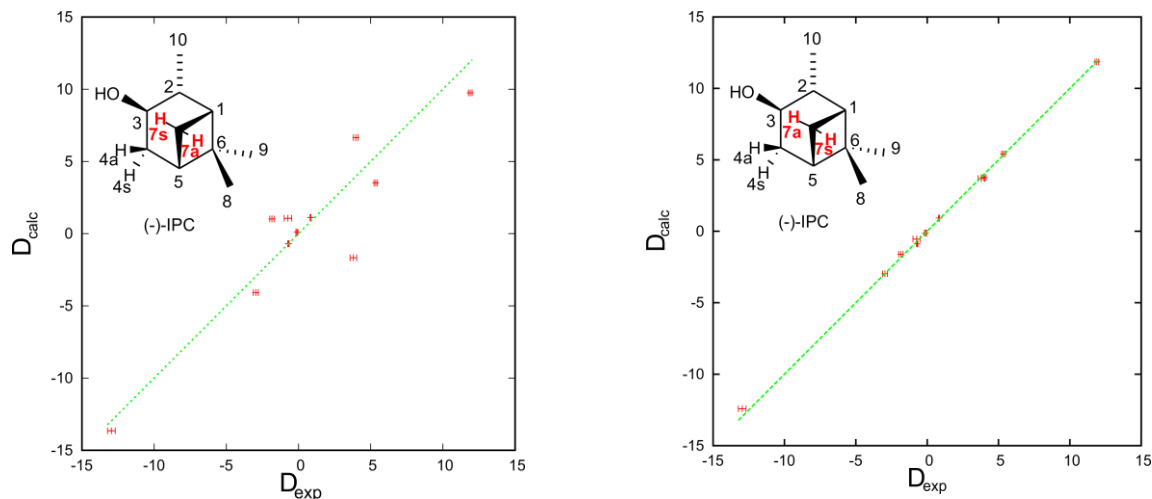


Abbildung 2-2: Vergleich einer schlechten Korrelation (links) der experimentell ermittelten mit den theoretisch berechneten RDCs, mit einer guten Korrelation (rechts). Die linke Korrelation falsifiziert die Struktur durch mutwillige Vertauschung der diastereotopen Protonen H7a mit H7s in IPC 3.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde für die SVD-basierte Strukturanalyse das von SCHMIDTS entwickelte Programm RDC@hotFCHT^[40] verwendet, welches ein in hotFCHT^[41-42] implementiertes RDC-Modul enthält. Da in der vorliegenden Arbeit vorrangig die Charakterisierung der Orientierungseigenschaften im Fokus steht, werden lediglich nahezu starre Moleküle zur Strukturanalyse verwendet, sodass das jeweilige Molekül mit nur einem Konformer und einem Alignment-Tensor ausreichend beschrieben werden kann (SCST; *single-conformer-single-tensor*-Methode). Der typische Gang einer wie oben beschriebenen Strukturanalyse ist in Abbildung 2-3 schematisch zusammengefasst.

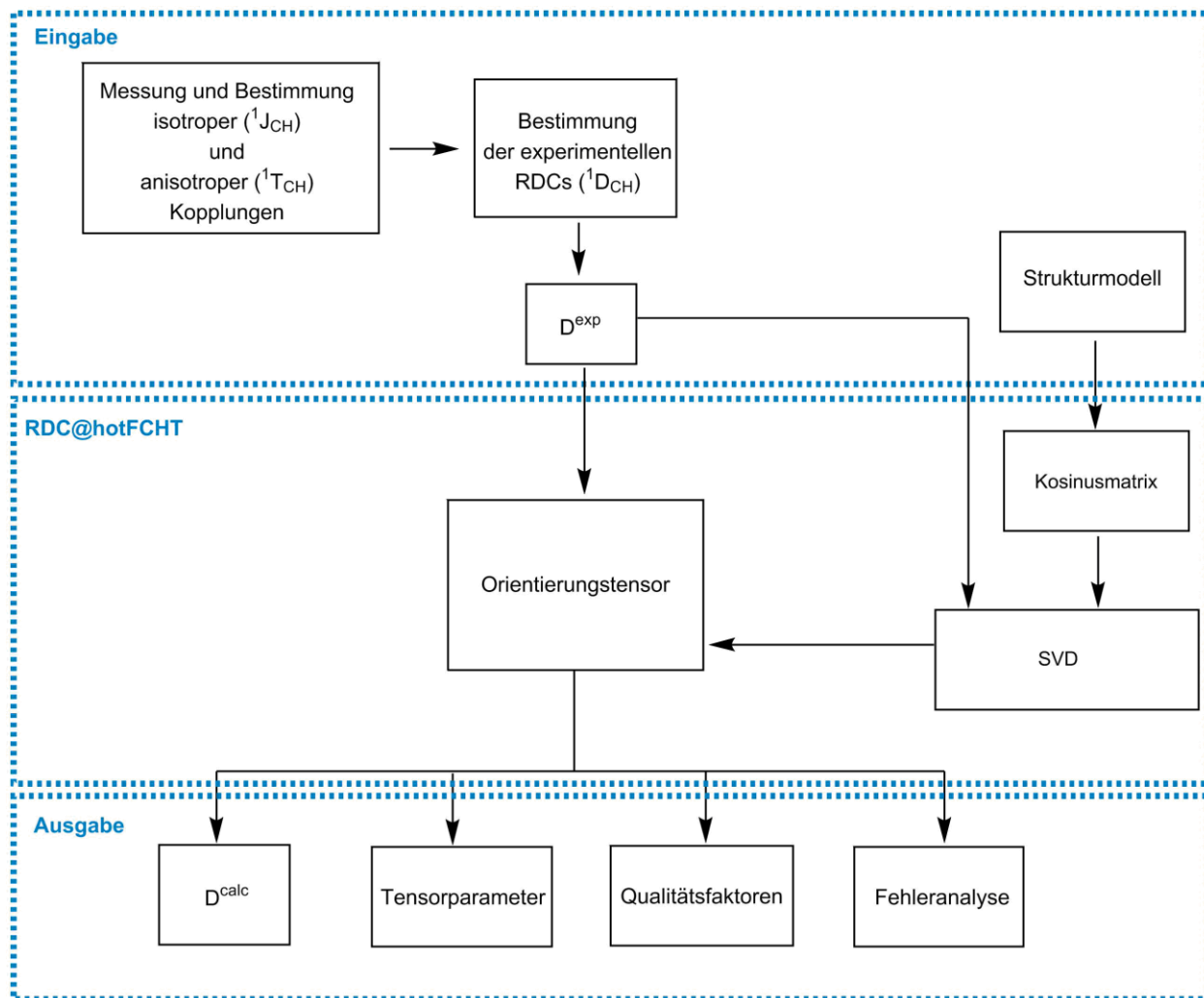


Abbildung 2-3. Schematische Darstellung eines typischen Gangs einer RDC-basierten Strukturanalyse unter Zuhilfenahme des Softwareprogramms RDC@hotFCHT entwickelt durch SCHMIDTS.^[40]

Das Softwareprogramm RDC@hotFCHT gibt eine Reihe von Informationen aus, welche die Qualität der Lösbarkeit des Gleichungssystems beschreiben sowie Aufschluss über Orientierungseigenschaften geben. So werden neben den Qualitätsfaktoren Q , q und $Q\text{-}Da$ auch die Konditionszahl erhalten. Konditionszahlen nahe Eins sprechen für eine hohe Genauigkeit der Lösung, wohingegen hohe Werte eine große Unsicherheit angeben^[43] und somit beispielsweise auf eine lineare Abhängigkeit der RDCs untereinander hindeuten können. Des Weiteren können aus den Tensorelementen abgeleitete Parameter bestimmt werden, welche zur Beschreibung der Orientierungseigenschaften dienen. Durch eine Hauptachsentransformation des Orientierungstensors \mathbf{S} wird dieser in seine Eigenwerte und Eigenvektoren zerlegt. Die Eigenwerte dienen zur Beschreibung der Stärke der Orientierung über die axiale Komponente D_a und der rhombischen Komponente D_r .^[35] Zur Beschreibung der relativen Orientierung des Tensors fungieren wiederum die Eigenvektoren, welche die drei Euler-Winkel α , β und γ definieren.^[40, 44-45] Dieses Triplet an Euler-Winkeln wird im Rahmen dieser Arbeit zur Beschreibung der relativen Orientierung verwendet.

Liegt molekulare Flexibilität vor, so gestaltet sich die Strukturanalyse komplizierter. Die dipolaren Kopplungen unterliegen hierbei zusätzlich zur Rotationsbewegung des gesamten Moleküls einer konformationellen Mittelung, sodass Winkel- und Abstandsinformationen zeitlich gemittelt werden müssen. Flexible Moleküle lassen sich meist nur durch ein Ensemble an Konformeren beschreiben. Es gibt verschiedene Strategien der konformationellen Flexibilität entgegenzutreten, jedoch sollte hierbei bedacht werden, dass je mehr Flexibilität vorhanden ist, desto schwieriger ist es das System eindeutig zu bestimmen. Letztendlich müsste für jedes Konformer ein eigener Orientierungstensor bestimmt werden (*multi-conformer-multi-tensor*(MCMT)-Methode), wofür wiederum jeweils mindestens fünf linear unabhängige experimentelle RDCs benötigt werden. Unter gewissen Umständen können jedoch sämtliche Konformere durch den gleichen Tensor beschrieben werden (MCST; *multi-conformer-single-tensor*-Methode).^[39] Als Beispiel für die erfolgreiche Anwendung dieser Methode sei die Strukturaufklärung eines Lactons **5** von THIELE ET AL. zu erwähnen.^[34, 39] Dieses Beispiel sowie weitere Anwendungsbeispiele der RDC-basierten Strukturaufklärung werden im folgenden Abschnitt behandelt.

2.1.3. Anwendungsbeispiele der RDC-basierten Strukturaufklärung

Dieses Kapitel soll das Potential der RDC-Methode aufzeigen, weshalb exemplarisch einige ausgewählte Beispiele erläutert werden. Für weitere erfolgreiche Applikationen sei auf die Literatur verwiesen.^[11-16, 46]

Im einfachsten Fall gilt es die relative Konfiguration eines starren Moleküls zu bestimmen. So konnten beispielsweise die Gruppe von LUY 2004 zeigen, dass die bereits durch Röntgenstrukturanalyse postulierte Struktur des Spiroindans **4** mittels RDC-Analyse kreuzvalidiert werden konnte.^[47] Das Spiroindan **4** besitzt drei Stereozentren, wobei durch die Anwesenheit des Cyclopropanrings die Anzahl der möglichen Diastereomere auf zwei reduziert wird. Durch Einbringung des Spiroindans **4** in ein in deuteriertem Chloroform gequollenen PDMS-Gel konnten 12 von 16 $^1D_{CH}$ -Kopplungen extrahiert werden. Mit Hilfe des Software-Programms PALES^[48-49] konnten die experimentellen RDCs mit den zurückgerechneten theoretischen Kopplungen korreliert werden und bereits visuell ist zu erkennen, welcher der beiden diastereomeren Strukturvorschläge die bessere Übereinstimmung liefert. Die Korrelation ergab für **4a** $R^2 = 0.386$, wohingegen für **4b** eine signifikant bessere Korrelation mit $R^2 = 0.984$ erhalten wurde (vgl. Abbildung 2-4).

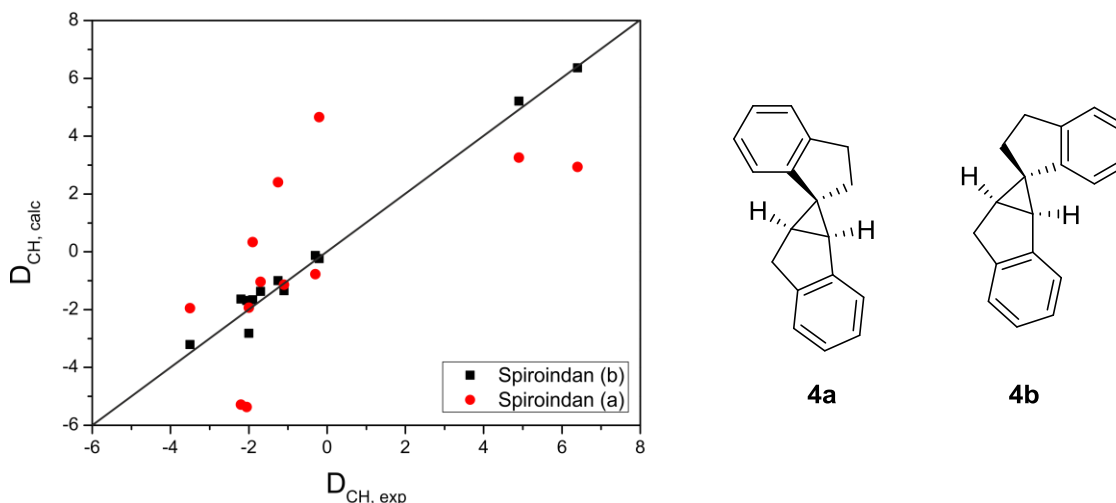


Abbildung 2-4: Korrelation der experimentell bestimmten RDCs $D_{CH, calc}$ mit den zurückgerechneten RDCs $D_{CH, theo}$ für beide diastereomeren Strukturen des Spiroindans **4a** (rot) und **4b** (schwarz), welche die Falsifizierung der diastereomeren Struktur **4a** ergibt. reproduziert nach [47]

So konnte auf einfache Weise das korrekte Diastereomer des Spiroindans **4** identifiziert werden. Diese konventionelle Herangehensweise ist jedoch – speziell bei Anwesenheit konformationeller Flexibilität – nicht immer möglich.

Steht beispielsweise in diesem Fall nur ein Diastereomer zur Verfügung, ist die Bestimmung der relativen Konfiguration nicht mehr trivial, da im Konformationsraum der Konfigurationsisomere Strukturen vorhanden sein können, welche kaum unterscheidbare Abstände aufweisen oder Winkel vorliegen, welche gleich große Kopplungskonstanten hervorrufen. 2006 stießen THIELE ET AL. auf letztere Herausforderung in dem fünfgliedrigen, nicht-starren Lacton **5** (vgl. Abbildung 2-5).^[34, 39] Auf Grund des gewählten Synthesewegs konnte von einem *trans*-konfiguriertem Racemat ausgegangen werden, welches zudem zunächst durch NOE-Kontakte untermauert wurde. Bei näherer Betrachtung stellte sich jedoch raus, dass durch NOE-Analyse und 3J -Kopplungskonstanten auf Grund der Parametrisierung keine eindeutige Zuordnung möglich war. Durch Verwendung von achiralem, in DMSO löslichen Pentaethylenglycolmonododecylether($C_{12}E_5$)/*n*-Hexanol/ D_2O (Otting-Phase)^[50] als Alignment-Medium konnten zunächst lediglich fünf D_{CH} -Kopplungen ermittelt werden, welche somit nicht ausreichen, um Informationen über die Struktur zu erhalten. Durch Hinzuziehen von HETLOC^[51-52]- und XLOC^[53-54]-Spektren konnten 14 RDCs mit bekanntem Vorzeichen ermittelt und die entsprechenden Alignment-Tensoren berechnet werden. Hierbei wurden jeweils die kleinsten RMSDs, welche ein Maß für die Korrektheit darstellen, für die *trans*-konfigurierten Strukturen erhalten. Da jedoch die skalaren C-H-Long-Range-Kopplungen ($^3J_{CH}$) nicht mit den berechneten Konformeren in Übereinstimmung gebracht werden konnten, wurde auf eine konformationelle Mittelung geschlossen. Aufgrund dessen wurden zur Überprüfung auf weitere Ringkonformere erneut Berechnungen durchgeführt, welche jeweils ein zusätzliches Ringkonformer lieferten. Die Berechnung von Übergangsstrukturen zeigte, dass die Barrieren des Umwandlungsprozesses für

das *trans*-Diastereomer sehr niedrig sind, mit zwei Gleichgewichtsstrukturen nahezu gleicher Energie. Erst durch Verwendung der MCST- und der MCMT-Methode konnten die experimentell bestimmten Kopplungen mit nicht gemittelten Strukturen in Einklang gebracht werden. Hierzu wurden schrittweise die Konformer-Ensembles variiert und mittels Qualitätsfaktoren überprüft. Hierbei wurde kein *cis*-Konformer-Ensemble gefunden, welches besser zu den ermittelten RDCs passt, als für *trans*-konfigurierte Konformere. Ferner gelang es THIELE ET AL. eine Konformerpopulation zu finden, welche besser mit den experimentellen Daten in Übereinstimmung gebracht werden kann als jedes einzelne Konformer für sich.

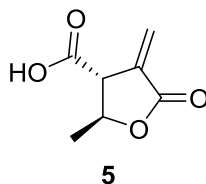


Abbildung 2-5: Struktur des von THIELE ET AL. untersuchten flexiblen Lactons **5**.^[34, 39]

Inwieweit die RDC-Methode etabliert wurde und welche Möglichkeiten sie inzwischen bietet, zeigt eine Veröffentlichung aus 2017 von DI PIETRO ET AL. Diese verfolgte das Ziel der Konformationsanalyse von Ibuprofen **6** im Kontext von rationalem strukturbasierten Wirkstoffdesign.^[55] Durch eine NOE-basierte Konformationsanalyse postulierte KHODOV ET AL.^[56] starke Abweichung von den quantenmechanisch berechneten als auch von den durch Schwingungsspektroskopie von VUEBA ET AL.^[57] bestimmten Strukturen, vor allem in Bezug auf die relative Population des energetisch günstigsten Konformers. Die Konformationsanalyse unter Verwendung eines Alignment-Mediums könnte hierbei Abhilfe schaffen und war das Ziel der oben genannten Arbeit. Ibuprofen **6** besitzt drei Torsionswinkel θ , φ_1 und φ_2 , welche eine hohe molekulare Flexibilität mit sich bringen. Um die Torsionsverteilung um die drei Diederwinkel θ , φ_1 und φ_2 (vgl. Abbildung 2-6) möglichst akkurat zu beschreiben, wird ein möglichst großer und informativer Datensatz benötigt. Auf Grund dessen wird (*S*)-Ibuprofen **6** in zwei verschiedenen Poly- γ -benzyl-L-glutamat-Konzentrationen (11.7 % und 9.0 % (w/w)) in deuteriertem Chloroform eingebracht und sowohl $^1D_{CH}$ -Kopplungen als auch Long-Range-Kopplungen bestimmt. Zur Erhöhung der Informationsdichte können zusätzlich auch 1H - 1H -Kopplungen verwendet werden, welche wie Long-Range- 1H - ^{13}C -Kopplungen vor allem wertvolle Informationen über Spins verschiedener Molekülfragmente liefern. Für die Probe mit 11.7 % (w/w) konnte somit eine beträchtliche Anzahl von 48 RDCs und für die Probe mit 9.0 % (w/w) 49 RDCs erhalten werden. Bei der Konformationsanalyse wurde die Rotation des Propionsäure-Fragments und des Isobutyl-Fragments als nicht-kooperative Bewegung betrachtet, wodurch das Molekül in zwei Hauptfragmente geteilt wird, das (*S*)-2-Phenylpropionsäure-Fragment und das Isobutylbenzol-Fragment, welche jeweils einzeln analysiert wurden. Für jedes einzelne Fragment ergab die Korrelation der experimentellen RDCs mit den theoretischen RDCs durch das Programm *AnCon*^[58] sehr gute Übereinstimmung. In Abbildung 2-6 ist eine solche

Korrelation am Beispiel des (*S*)-2-Phenylpropionsäure-Fragments gezeigt. Ebenso konnten die entsprechenden Torsionswinkelverteilungen in Einklang mit den mittels DFT (Dichtefunktionaltheorie) berechneten Verteilungen gebracht werden, welche ferner mit den Werten aus der Literatur übereinstimmen.^[57, 59-62] Anschließend wurden die RDCs beider Fragmente als auch sämtliche ^1H - ^1H -RDCs (inklusive ^1H - ^1H -RDCs weit entfernter Teile) kombiniert, um eine vollständige konformationelle Beschreibung des Moleküls zu erhalten. Aus der Kombination der räumlichen Anordnung beider Fragmente wurden 12 Konformere erhalten, welche sich letztendlich teilweise überschneiden, sodass nur sechs unabhängige Strukturen minimaler Energie resultieren, welche die ganzheitliche konformationelle Flexibilität des (*S*)-Ibuprofens **6** beschreiben. Diese sind darüber hinaus mit den durch FU ET AL.^[63] über ein PCM (*polarizable continuum model*)-Lösungsmittel-Modell quantenmechanisch berechneten Konformeren im Einklang. Dieses Beispiel zeigt somit die Möglichkeiten der RDC-Methode auf.

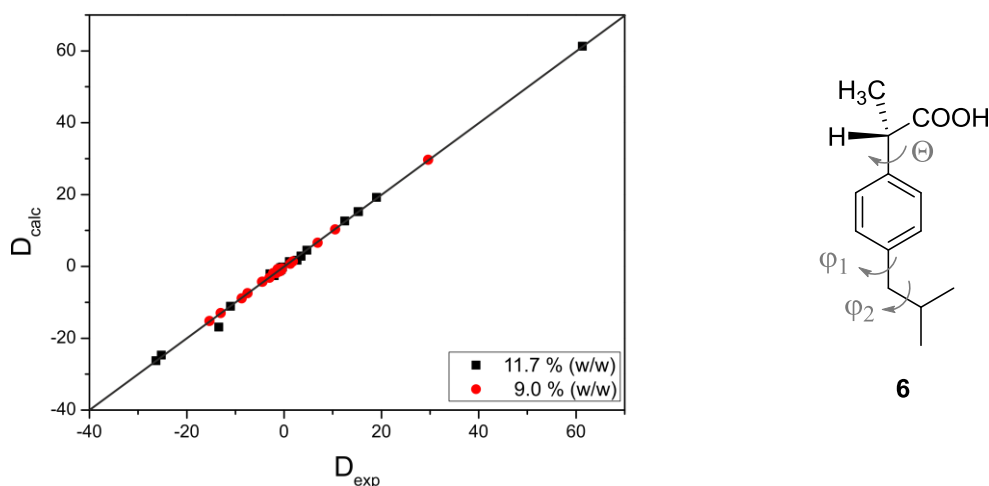


Abbildung 2-6: Auftragung der bei zwei verschiedenen Konzentrationen (an PBLG) experimentell-bestimmten RDCs (D_{exp}) gegen die mittels *AnCon* zurückgerechneten RDCs (D_{calc}) für das (*S*)-2-Phenylpropionsäure Fragment des (*S*)-Ibuprofens **6**, welche einen RMS-Fehler von 0.37 Hz ergibt und somit eine gute Übereinstimmung von D_{exp} und D_{calc} ergibt.

Die in diesem Kapitel aufgezeigten Beispiele demonstrieren die Vorzüge in der RDC-basierten Strukturaufklärung, da neben der Bestimmung der relativen Konfiguration, ebenso die Beschreibung konformationeller Flexibilität möglich ist. Eine detaillierte Kenntnis der Konformation in Lösung ist vor allem sehr hilfreich beim gezielten Wirkstoffdesign, da somit die Aktivität in Zusammenhang mit der räumlichen Struktur gebracht werden kann. Allerdings wird die RDC-Methode nach wie vor weniger häufig genutzt als beispielsweise der NOE-Effekt, was womöglich auf die eingeschränkte Kompatibilität der Medien mit Lösungsmitteln und Analyten zurückzuführen ist. Daher ist es unabdingbar neue Orientierungsmedien zu entwickeln.

2.2. Orientierungsmedien

Es war SAUPE ET AL., die 1963 erstmals von einem orientierten Molekül in einem orientierenden Medium, einer flüssigkristallinen Phase, berichteten und schon damals die mathematischen Rahmenbedingungen aufzeigten, welche die dipolare Kopplung mit der Molekülgeometrie über den Orientierungstensor in Beziehung brachte.^[64] In den darauffolgenden Jahren gab es eine neue Entwicklung in Bezug auf das Verständnis der NMR-Spektroskopie in geordneten Flüssigkeiten, welches mit der Verbesserung von experimentellen Techniken einherging. 1981 berichtete die Gruppe von SAMULSKI dann von einem partiell orientierten Molekül in anisotrop gequollenen Gelen.^[65] In den letzten 20 Jahren trat die RDC-basierte Strukturaufklärung immer mehr in den Vordergrund, was unter anderem dem Zugang zu vielen neuen Orientierungsmedien zuzuschreiben ist. Allgemein gibt es drei verschiedene Klassen an Orientierungsmedien:

- Flüssigkristalline Phasen
- Anisotrop gequollene Gele (gestreckte und gestauchte Gele)
- Paramagnetische Tags

Auf letzteres wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen, da deren Einsatz in der organischen Strukturanalytik nur bedingt möglich ist und diese hauptsächlich in der biomakromolekularen Strukturaufklärung Anwendung finden.^[66-68]

Die generelle Anforderung eines Alignment-Mediums in der organischen Strukturanalyse ist die Kompatibilität mit den gängigen organischen NMR-Lösungsmitteln sowie eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Der induzierte Orientierungsgrad sollte in der Größenordnung von $S \approx 10^{-4} - 10^{-5}$ liegen, um eine ausreichend schwache Orientierung zu garantieren. Im Bereich der homochiralen Orientierungsmedien ist zudem eine hohe enantiodifferenzierende Wirkung erwünscht. Das Prinzip der Enantiodifferenzierung wird im Abschnitt 2.2.2 in Abbildung 2-11 erklärt.

2.2.1. Anisotrop gequollene Gele (SAG)

Nachdem SAMULSKI ET AL. 1981 erstmals von anisotrop gequollenen Gelen berichteten, waren es vor allem die Gruppen um GRZESIEK^[69-70] und TYCKO,^[71] welche Pionierarbeiten im Bereich von anisotrop gequollenen Gelen auf wässriger Basis leisteten. 2004 konnten LUY ET AL. die Anwendung von anisotrop gequollenen Gelen auf organische Lösungsmittel ausweiten.^[72]

Das Prinzip von Gelen beruht darauf, dass ein trockenes Polymerstäbchen in ein NMR-Röhrchen gegeben und mit einem entsprechenden Lösungsmittel versetzt wird, wodurch das Stäbchen erstmal in alle drei Raumrichtungen quillt. Sobald die Wand des NMR-Röhrchens erreicht ist, kann der Quellvorgang nur noch vertikal erfolgen, was zu einer uniaxialen Streckung des Gels führt (vgl. Abbildung 2-7). Es werden Kavitäten mit prolatem Charakter erhalten, woraus die

Anisotropie hervorgeht, welche dann auf den Analyten übertragen wird. Erfährt das Gel anstatt einer Streckung eine Stauchung, wie beispielweise durch den Shigemi-Stempel, so werden oblate Kavitäten vermutet.^[73-74]

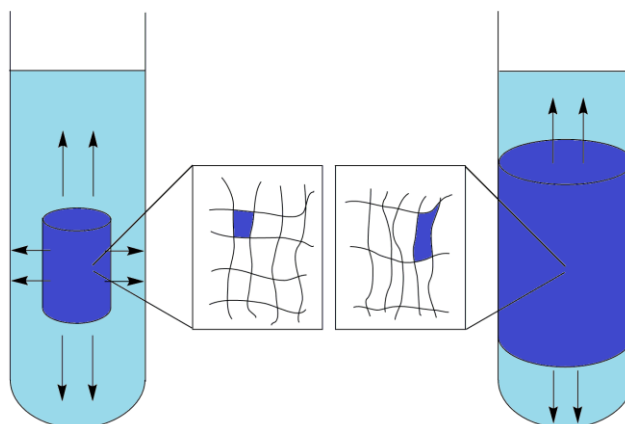


Abbildung 2-7: Schematische Darstellung zum Prinzip anisotrop gequollener Gele. Das Polymergel (dunkel-blau) quillt durch eindiffundierendes Lösungsmittel in alle drei Raumrichtungen gleich, sodass die Netzwerkaschen einen isotropen Charakter aufweisen (links). Sobald das Polymergel die Glaswand des Röhrgelns erreicht, kann das Gel durch Scherkräfte nur noch anisotrop (vertikal quellen), sodass die Kavitäten einen prolatischen Charakter aufweisen (rechts).

Eine positive Eigenschaft der Gele ist die Möglichkeit die Orientierung gezielt durch Quervernetzungsichte, Streckapparat^[75-77] oder Shigemi-Stempel^[73] zu skalieren. Nachteilig sind jedoch zum einen der Quellvorgang an sich, da dieser bis zur Einstellung des Gleichgewichts sehr zeitintensiv ist sowie die Diffusion des Analyten in das Gel. Zum anderen können die Restsignale des Gels, des Monomers, des Radikalstarters als auch die des Quervernetzers bei der Extraktion der Kopplungskonstanten hinderlich sein. Da Gele eine sehr gute Kompatibilität gegenüber einer Vielzahl an Lösungsmitteln aufweisen, finden diese trotz der enormen Präparationsdauer eine große Anwendung in der RDC-basierten Strukturanalyse. In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht verfügbarer Gele gegeben.

Tabelle 2-1: Übersicht ausgewählter orientierender Gele, welche Einsatz in der Strukturaufklärung finden.

| Gel | Kompatibilität | Literatur |
|---|--|-----------|
| Kollagen* | D ₂ O | [78] |
| Polyacrylamid (PAA) | D ₂ O | [70-71] |
| Poly(acrylat/acrylamid) (PAA⁻) | D ₂ O | [79] |
| Poly-(2-hydroxyethylmethacrylat) (HEMA) | DMSO | [80] |
| Polymethylmethacrylat (PMMA) | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , CD ₃ CN, C ₆ D ₆ , etc. | [73, 81] |
| Polyacrylonitril (PAN) | DMSO, DMF | [82] |
| Polydimethylsiloxan (PDMS) | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆ , THF, Dioxan, <i>n</i> -Hexan | [47] |
| Poly- γ -benzyl-L-glutamat, quervernetzt (PBLG*) | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆ , THF, Dioxan | [83] |
| Poly(APhES/acrylamid) (pH-gel) | D ₂ O, DMF, DMSO | [84] |
| Poly(APhES/acrylamid) (pH-gel*) | D ₂ O, DMF, DMSO | [85] |
| e ⁻ -Gelatine* | D ₂ O, DMSO | [86] |

*: chiral

Die Strukturen einiger der oben aufgeführten Gele sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

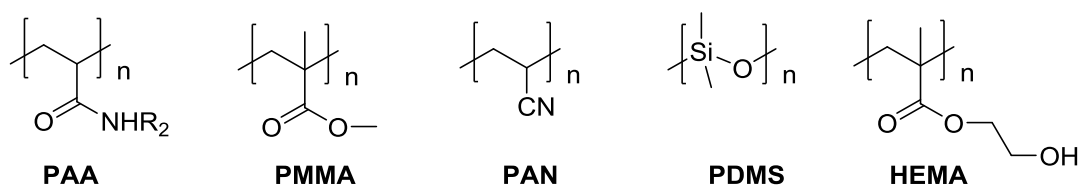


Abbildung 2-8: Strukturen ausgewählter Polymergele, welche nach Quervernetzung als anisotrop gequollene Orientierungsmedien eingesetzt werden können.

Ein großer Entwicklungsbedarf besteht jedoch hinsichtlich homochiraler enantiodifferenzierender Gele, welche erlauben für zwei Enantiomere zwei diskrete Signalsätze zu erhalten, um diese voneinander zu unterscheiden. Dies wird als Enantiodifferenzierung oder auch als Enantiodiskriminierung bezeichnet. Im Bereich enantiodifferenzierender und mit organischen Lösungsmitteln kompatiblen SAGs ist neben der in DMSO gequollenen Gelatine^[86] und dem DMSO-kompatiblen Polyacrylamid^[85] noch das quervernetzte Poly- γ -benzyl-L-glutamat (**PBLG**)^[83] bekannt, welches eine höhere enantiodifferenzierende Wirkung im Vergleich zu nicht-quervernetztem **PBLG** als LLC-Phase zeigt. Daneben gibt es lediglich ein weiteres chirales Gel, ein Copolymer bestehend aus helikal-chiralem Polyacetylen und Polystyrol.^[87-88]

Der Problematik von Gelrestsignalen konnte beispielsweise mit der Entwicklung PDMS-basierter Gele^[47] beziehungsweise durch deuterierte Gele wie Polystyrol(**PS**)-*d*^[89] und **PAN**-*d*^[90] Abhilfe geschaffen werden.

Jedes der hier aufgeführten orientierenden Gele bietet Vor- und Nachteile, weshalb vor der sehr zeitaufwändigen Probenpräparation für die Strukturanalyse sorgfältig abgewogen werden sollte, welches dieser Gele das adäquate zu sein scheint. Eventuell bedarf es einer flüssigkristallinen

Phase, welche eine signifikant geringere Probenpräparationsdauer mit sich bringt. Die Verwendung von Flüssigkristallen als Orientierungsmedium wird im folgenden Kapitel erörtert.

2.2.2. Flüssigkristalline Phasen

Orientierungsmedien, basierend auf flüssigkristallinen Phasen, bilden den Schwerpunkt dieser Arbeit. Flüssigkristalline Phasen zeichnen sich durch das simultane Vorliegen von Fluidität, wie in Flüssigkeiten, und den anisotropen physikalischen Eigenschaften von Festkörpern aus. In diesem Zustand liegt durch freie Translation keinerlei Positionsfernordnung vor, jedoch wird die Rotationsfreiheit eingeschränkt, sodass eine Vorzugsorientierung zugegen ist. Diese Vorzugsorientierung wird durch sogenannte Mesogene hervorgerufen, welche auf polymeren Strukturen oder auch auf Molekülaggregaten aufbauen und ihre Vorzugsorientierung dann auf das entsprechende Analytmolekül übertragen.^[91-92] Dieses Prinzip ist in Abbildung 2-9 schematisch dargestellt.

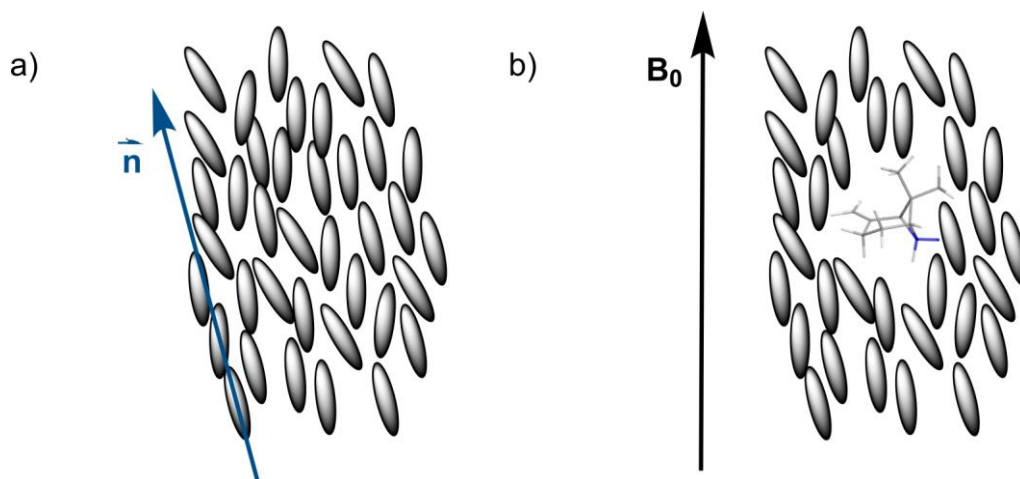


Abbildung 2-9: Schematische Darstellung von a) einem Flüssigkristall, dessen Orientierungsfernordnung um den Direktor \vec{n} (blau) schwankt und von b) dem Prinzip des Flüssigkristalls im Magnetfeld B_0 , wobei der Flüssigkristall seine Vorzugsorientierung auf das Analytmolekül überträgt.

Inwiefern diese Vorzugsorientierung um den Direktor \vec{n} schwankt, kann durch den sogenannten Ordnungsgrad S ^[93-94] angegeben werden, welcher Aufschluss über den induzierten Orientierungsgrad gibt.

Generell lassen sich Flüssigkristalle in thermotrope und lyotrope Flüssigkristalle einteilen. Erstere weisen in einem bestimmten Temperaturbereich anisotrope Eigenschaften auf, wohingegen letztere ab einer bestimmten Konzentration in einer Lösung, der sogenannten kritischen Konzentration, einen anisotropen Charakter zeigen. Je nach Form und Anordnung der Mesogene lassen sich die Mesophasen weiterhin unterteilen. Für einen tiefergehenden Einblick sei an dieser Stelle auf die Literatur verwiesen.^[91-92, 95]

Von besonderer Relevanz sind in dieser Arbeit vor allem die polymeren, helikalen Strukturen, welche auf Grund von stabilisierenden Wechselwirkungen als starres Stäbchen angesehen

werden können.^[96-97] Sie eignen sich gegenüber den niedermolekularen Molekülaggregaten hervorragend als Alignment-Medium.^[44-45, 98-100] Die Problematik der niedermolekularen Mesogenen besteht darin, dass die Aggregate häufig nicht stabil gegenüber funktionellen Gruppen und Wasserstoffbrücken-brechenden Lösungsmitteln sind. Zudem relaxieren die Signale des Mesogens nicht weg, sodass Signalüberlappung von Mesogen und Analyt im NMR-Spektrum auftreten kann. Diese Faktoren machen niedermolekulare Mesogene somit sehr eingeschränkt nutzbar. Bei den polymeren helikalen Strukturen liegt die einzige Limitierung bei der Einstellung des Orientierungsgrades, da dieser an die kritische Konzentration gebunden ist, welche nicht unterschritten werden darf. Daraus ergibt sich ein minimaler Orientierungsgrad. Durch Variation der Temperatur kann die Orientierung zu einem gewissen Maß skaliert werden, indem durch Temperaturerhöhung die Unordnung im System steigt und somit der Orientierungsgrad sinkt. Eine weitere Methode zur Skalierung der Orientierungsstärke ist das *variable angle sample spinning* (VASS). Hierbei wird, wie durch COURTIEU ET AL. und THIELE ET AL. beschrieben, über den Winkel θ zwischen Magnetfeld und der rotierenden Probe skaliert.^[101-102]

Basierend auf den Arbeiten von MEDDOUR ET AL.^[103] und AROULANDA ET AL.^[104] haben vor allem die Gruppen um THIELE, REGGELIN und BERGER neue Orientierungsmedien auf Basis organischer Lösungsmittel in der RDC-basierten Strukturanalyse etabliert.^[44, 98-99, 105-109] Die ältesten und bekanntesten darunter sind die homopolypeptid-basierten LLC-Phasen, wie Poly- γ -benzyl-L-glutamat (**PBLG**), Poly- γ -ethyl-L-glutamat (**PELG**) und Poly- ϵ -carbobenzyloxy-L-lysin (**PCBL**). Diese wurden bereits in den 90er Jahren von den Gruppen um COURTIEU und LESOT zur Bestimmung von Enantiomeren-überschüssen und somit als chirales Orientierungsmedium verwendet.^[18-19, 103-104] Inzwischen sind **PBLG** und **PELG** kommerziell erhältlich und dienen als Orientierungsmedium für eine Bandbreite an Studien im Bereich der Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle. Allerdings sei anzumerken, dass das kommerziell erhältliche *low molecular weight* (LMW)-**PBLG** keineswegs mit den Orientierungseigenschaften des gezielt synthetisierten *high molecular weight* (HMW)-**PBLG** mithalten kann. Wie MARX ET AL. 2009 zeigen konnte, spielt die Kettenlänge eine entscheidende Rolle für den Einsatz als Orientierungsmedium.^[45] Lange Polymerketten führen zu einer niedrigeren kritischen Konzentration, was wiederum mit einer signifikanten Verringerung der Linienbreite einhergeht. Ebenso hat die Kettenlänge einen Einfluss auf die Orientierungsstärke, was wiederum der niedrigeren kritischen Konzentration geschuldet ist. Bei geringeren Polymerkonzentrationen liegt ein niedrigerer Orientierungsgrad vor. Da Homopolypeptide auf Grund der enthaltenen stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen sehr rigide sind, besitzen diese Phasen eine mit etwa 8 % (w/w) recht geringe kritische Konzentration.

Basierend auf den synthetischen Arbeiten der Gruppe um YASHIMA^[110-111] führte die Gruppe von REGGELIN die dynamisch helikal chiralen Polyacetylene als Orientierungsmedien ein.^[87, 98-99] Die Besonderheit dieser Polymere liegt daran, dass die Wiederholeinheiten achiral sind und die Polymere erst durch Einbau eines chiralen Elements in der Seitenkette einhändig helikal-chiral

werden.^[112] Wie das Wort dynamisch bereits beschreibt, verfügen diese Polymere über niedrige Helixinversionsbarrieren und sind nicht so stark stabilisiert wie dies beispielsweise bei den Homopolypeptiden der Fall ist. Ebenso zeigte die Gruppe von REGGELIN, dass äußere Faktoren wie Temperatur einen großen Einfluss auf die Orientierungseigenschaften der Polyacetylene haben.^[87, 99] Im Vergleich dazu wurden keine besonderen Temperaturabhängigkeiten der Orientierungseigenschaften bei den bekannten Homopolypeptiden beobachtet.

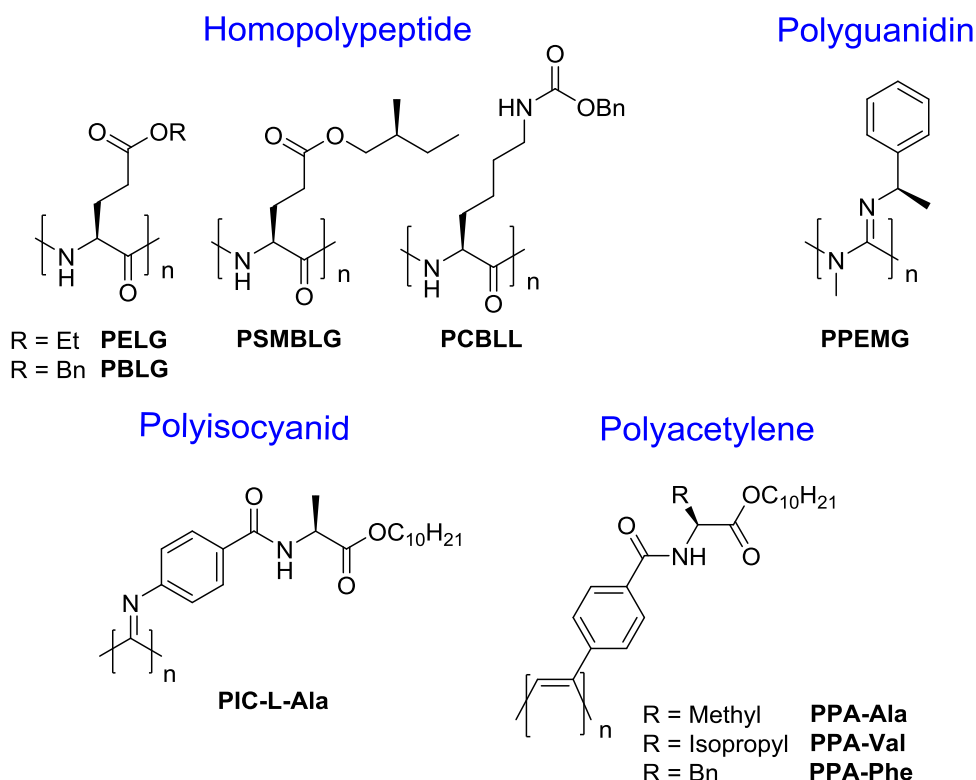


Abbildung 2-10: Strukturen ausgewählter Polymere, welche erfolgreich als Orientierungsmedium in der Strukturanalyse eingesetzt werden. (Homopolypeptide,^[44, 55, 106, 113] Polyguanidin,^[107] Polyisocyanid,^[109] Polyacetylene^[87, 98-99, 108])

Für die Polyacetylene konnten je nach Seitenkette am Polymer bis zu drei verschiedene Temperaturdomänen festgestellt werden, in denen der Analyt unterschiedlich orientiert wird. Eine weitere höchst interessante Beobachtung ist, dass ab einer bestimmten Temperatur der Cotton-Effekt nahezu null ist. Trotzdem wurde bei dieser Temperatur eine Enantiodifferenzierung des chiralen Analyten festgestellt.^[99] Bisher wurde davon ausgegangen, dass die Chiralität der Helix, und die damit einhergehenden diastereomorphen Wechselwirkung zwischen Analyt und Helix, Basis für die Enantiodifferenzierung sei (siehe Abbildung 2-11). Die verschiedenen diastereomorphen Kombinationen führen zu unterschiedlichen Orientierungen und dementsprechend zu unterschiedlichen NMR-Observablen, sodass enantiomere Verbindungen voneinander unterschieden werden können (siehe Abbildung 2-11).

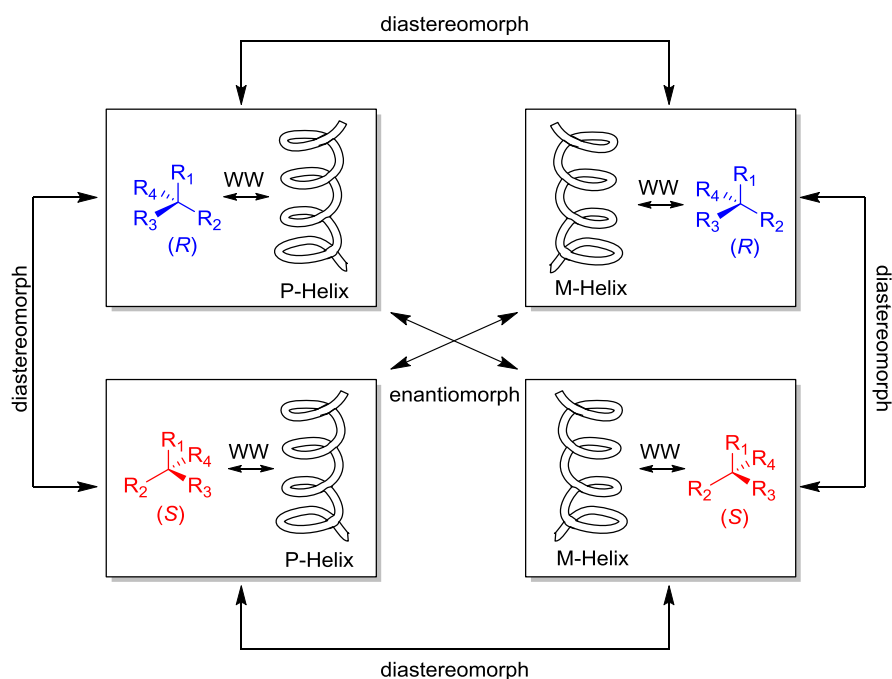


Abbildung 2-11: Prinzip der Enantiodifferenzierung auf Basis helikal-chiraler Orientierungsmedien, mit den verschiedenen diastereo- und enantiomorphen Wechselwirkungen zwischen chiralem Analyt (*R* und *S*; Prioritäten nach CIP: $R_1 > R_2 > R_3 > R_4$) und den beiden Helix Konfigurationen (M- und P-Helix).

Des Weiteren sind die Polyguanidine und Polyisocyanide zu erwähnen, welche bereits erfolgreich als Orientierungsmedien in der Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle verwendet wurden.^[107, 109] Beide tragen wie die Polyacetylene das Chiralitätszentrum, welches die Helixkonfiguration bestimmt, in der Seitenkette. Es kann allerdings nicht, wie bisher angenommen, pauschal vorhergesagt werden, welche Aminosäurekonfiguration zu welcher Helixkonformation führt.^[87]

Eine Übersicht an flüssigkristallinen Phasen, welche bereits Anwendung in der RDC-basierten Strukturanalyse finden, ist in Tabelle 2-2 gegeben.

Tabelle 2-2: Auswahl einiger Orientierungsmedien auf LLC-Phasen-basierend.

| Flüssigkristall | Kompatibilität | Literatur |
|---|---|-----------------|
| Pf1-Phage | D ₂ O | [114] |
| Otting-Phase, Helfrich-Phasen | D ₂ O | [50, 115] |
| Phospholipid Micellen | D ₂ O | [116] |
| Purpurmembran(PM) | D ₂ O | [69] |
| Poly- γ -benzyl-L-glutamat (PBLG) | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , THF, DMF, Dioxan, Pyridin | [45, 117] |
| Poly- γ -ethyl-L-glutamat (PELG) | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ | [104, 113] |
| Poly- γ -(S)-methylbutyl-L-glutamat (PSMBLG) | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , THF | [106] |
| Poly- γ -carbobenzyloxy-L-lysin (PCBLL) | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ | [104, 113, 118] |
| Polyacetylen PPA-L/D-Val | CDCl ₃ , Toluol | [98] |
| Polyacetylen PPA-L-Ala | CDCl ₃ , CD ₂ Cl ₂ , THF | [108] |
| Polyacetylen PPA-L/D--Phe | CDCl ₃ , Toluol | [99] |
| Polyguanidin (PPEMG) | CDCl ₃ | [107] |
| Polyisocyanid (PIC-L-Ala) | CDCl ₃ | [109, 119] |
| Polyisocyanopeptid (L,L-PIAF-OBn) | CDCl ₃ | [100] |
| Graphenoxid (mit Polymerbürsten) | DMSO | [120] |

Wie Tabelle 2-2 zu entnehmen ist, gibt es bisher nur eine DMSO-basierende, flüssigkristalline Phase. Diese basiert auf Graphenoxidschichten, welche zur besseren Kompatibilität mit organischen Lösungsmitteln mit Polymerbürsten versehen wurden, allerdings ist diese nicht chiral.^[120] Allgemein ist die Auswahl an flüssigkristallinen Phasen auf Basis organischer Lösungsmittel eher klein. Auf Grund dessen ist es erforderlich, die Forschung in diesem Bereich zu intensivieren und neue Orientierungsmedien zu entwickeln. Weiterhin besteht die Notwendigkeit darin möglichst viele LLC-Phasen-basierte Orientierungsmedien zu entwickeln, welche linear unabhängige Orientierungen liefern. So könnte letztendlich, der Gruppe von TOLMAN zufolge, in Zukunft auf *a priori*-Strukturvorschläge in der RDC-Analyse verzichtet werden.^[22-24]

2.3. Polyphosphazene

Polyphosphazene weisen ein alternierendes, anorganisches Polymerrückgrat auf, bestehend aus Stickstoff- und Phosphoratomen, wobei jedes Phosphoratom zwei Reste trägt, welche meistens organischer Natur sind (vgl. Abbildung 2-12 links). Diese Struktur erinnert an die bereits erfolgreich als Orientierungsmedium verwendete Polymerklasse der Polyacetylene.^[87, 98]

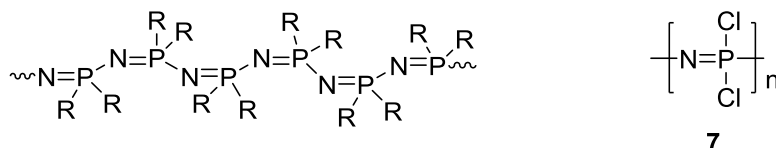


Abbildung 2-12: Allgemeine Struktur der Polyphosphazene (links) und das Vorläuferpolymer Polydichlorphosphazen **7** (rechts).

1834 berichtete LIEBIG^[121] erstmals von Polyphosphazenen, doch erst in den 1960er Jahren leistete ALLCOCK ET AL.^[122] die wichtige Pionierarbeit bezüglich der Synthese und Charakterisierung der Polyphosphazene. Die Besonderheit dieser Polymere ist darin begründet, dass je nach Wahl des eingeführten Restes die Eigenschaft des Polymers bestimmt werden kann. Auf Grund der hochreaktiven Phosphor-Chlorbindung des Vorläuferpolymers Polydichlorphosphazen **7** kann jegliches Nukleophil durch makromolekulare Substitution eingeführt werden. So kann durch Einführen von Phenoxysubstituenten ein sehr stabiles Polymer-rückgrat erhalten werden,^[123] durch Einführen einfacher Aminosäuren ist das erhaltene Polymer hydrolytisch instabil,^[124] wohingegen fluoriierte Substituenten eine Bandbreite an Eigenschaften zeigen. Sie sind wasser-^[125] und ölabweisend,^[126] thermisch^[127] und mechanisch^[126] stabil und sind in Flammenschutzmitteln^[128] oder auch bei der Herstellung von Membranen^[129] und Biomaterialien^[130] zu finden. Im Rahmen dieser Arbeit ist vor allem die Eigenschaft lyotrop flüssigkristalline Phasen auszubilden von besonderem Interesse. Es gibt in der Literatur bereits Berichte von Polyphosphazenen, welche eine flüssigkristalline Phase ausbilden sollen.^[131-135] 1982 beobachtete AHARONI mittels Polarisationsmikroskopie eine lyotrop flüssigkristalline Phase von Poly(bisphenoxy)phosphazen **8** in einer 30 %-igen Lösung in Toluol und ab einer Konzentration von 62.5 % (w/w) auch in Xylol.^[131] Ebenso stellte er lyotrop flüssigkristallines Verhalten für das Poly[bis(2,2,2-trifluorethoxy)]phosphazen **9** bei einer Konzentration von 40 % (w/w) in THF fest. Aufbauend auf diesen Arbeiten verfolgten ALLCOCK ET AL. und SINGLER ET AL. zeitgleich das Ziel flüssigkristallines Verhalten der Polyphosphazene durch Einbau mesogener Seitenketten, welche über einen Spacer an das Polymerrückgrat angebracht werden, zu erreichen. 1987 wurde auf diese Weise Copolymer **10** erhalten, welches eine thermotrope flüssigkristalline Phase zwischen 123 °C und 175 °C zeigte.^[132] ALLCOCK ET AL. berichteten zwei Jahre später von dem thermotropen Polymer **11**, welches beim Erhitzen zwischen 145 °C und 168 °C eine flüssigkristalline Phase bildet und beim Abkühlen bei 165 °C eine nematische sowie zwischen 155 °C und 125 °C eine smektische flüssigkristalline Phase aufzeigt.^[133] 1995 präsentierten ALLCOCK ET AL. die

erfolgreiche Synthese von Polyphosphazenen **12** mit chiralen Mesogenen in der Seitenkette, welche allesamt thermotropes flüssigkristallines Verhalten zeigten.^[134] Alle zuvor beschriebenen Polyphosphazene sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

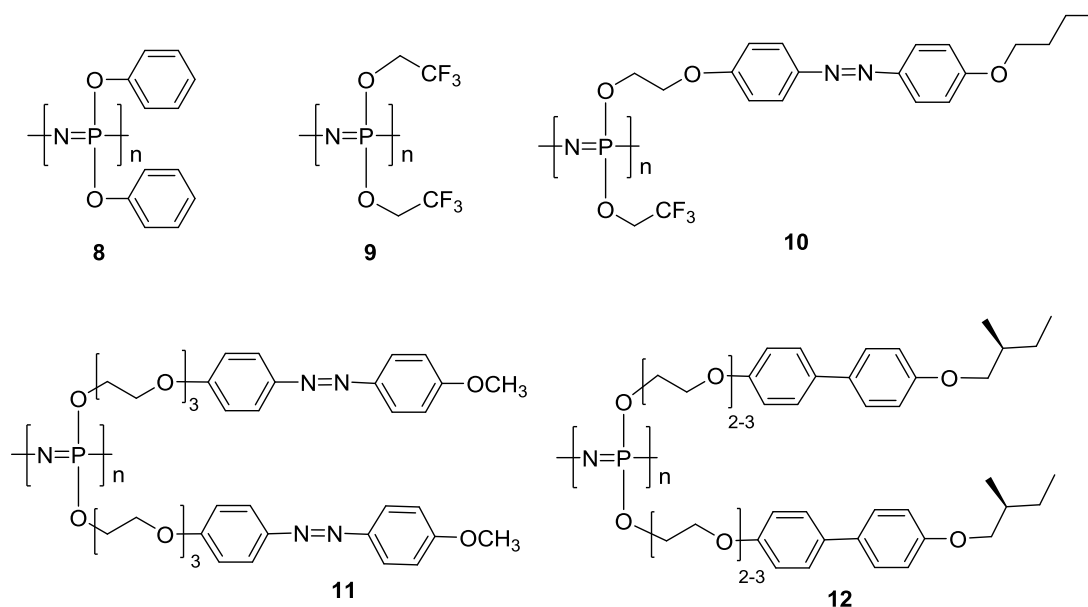


Abbildung 2-13: Struktur einiger Flüssigkristalle auf Polyphosphazen-Basis.^[136]

Eine weitere sehr wichtige und vor allem im Rahmen dieser Arbeit relevante Eigenschaft der Polyphosphazene, nämlich die Ausbildung helikaler Überstrukturen, wurde erst spät entdeckt. Im Jahr 2000 berichteten CARRIEDO ET AL. und YASHIMA ET AL. zeitgleich von unterschiedlichen Polyphosphazenen, die in der Circular dichroismus (CD)-Spektroskopie einen Cotton-Effekt zeigten. CARRIEDO ET AL. synthetisierte beide Enantiomere des Poly(binaphthoxy)-phosphazens **13** und stellte Cotton-Effekte mit unterschiedlichem Vorzeichen fest.^[137] Spätere Moleküldynamik (MD)-Simulationen bestätigten die Möglichkeit der Ausbildung einer helikalen Überstruktur, sodass das Polymer als Stäbchen vorliegen muss. Darüber hinaus zeigte das racemische Poly(binaphthoxy)phosphazens **13** lyotrop flüssigkristallines Verhalten bei einer Konzentration von 42 % (w/w) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP).^[135] Mittels Polarisationsmikroskopie wurden nematische Domänen festgestellt, welche für eine parallele Anordnung von starren Stäbchen sprechen.^[135] Ebenso wurden Viskositätsmessungen für das racemische Poly(binaphthoxy)phosphazens **13** durchgeführt, welche auf das Vorliegen starrer Stäbchen schließen lassen.

YASHIMA ET AL. belegten ebenfalls eine helikale Überstruktur des achiralen Polyphosphazens **14**, welches durch Wechselwirkung mit dem optisch aktiven (*R*)-Amin **15** eine Helix ausbildet.^[138] Messungen des optischen Drehwerts ergaben einen positiven Drehwert für den Komplex aus dem (*R*)-Amin **15** und dem zyklischen Trimer **16**. Der Komplex aus dem polymeren Phosphazen **14** und dem (*R*)-Amin **15** hingegen, ergab jedoch einen negativen Drehwert. Das gleiche Verhalten wurde auch in den CD-spektroskopischen Untersuchungen beobachtet. In späteren Arbeiten der Gruppe um YASHIMA wurde von einem weiteren Aspekt bezüglich der Helizität des Poly-

phosphazens **14** berichtet.^[139] Durch Zugabe eines Äquivalents des (S)-Amins **15** zu dem Komplex aus **14**/(R)-**15** zeigte dieser nach wie vor einen negativen Drehwert im Vergleich zu dem zyklischen Trimer **16**/Amin **15**-Komplex. Dieses Verhalten wird als *memory of helicity* bezeichnet. Wird weiterhin (S)-Amin **15** zugegeben, sodass dieses im Überschuss vorliegt, bleibt die optische Aktivität des Komplexes aus Polymer **14** und (R)-Amin **15** bestehen, welches von der Gruppe von YASHIMA als *chiral filter effect* bezeichnet wird. Ähnliche Beobachtungen wurden für Polyacetylene^[140-144] und Polyisocyanide^[145] gemacht, welche bereits beide erfolgreich als Orientierungsmedien verwendet werden. YASHIMA ET AL. synthetisierten ebenfalls das Polyphosphazen **17** mit einem kovalent-gebundenem Amin.^[138] Auch hier sprechen die Drehwertmessungen im Vergleich zu dem zyklischen Analogon für eine einhändig-helikale Überstruktur.

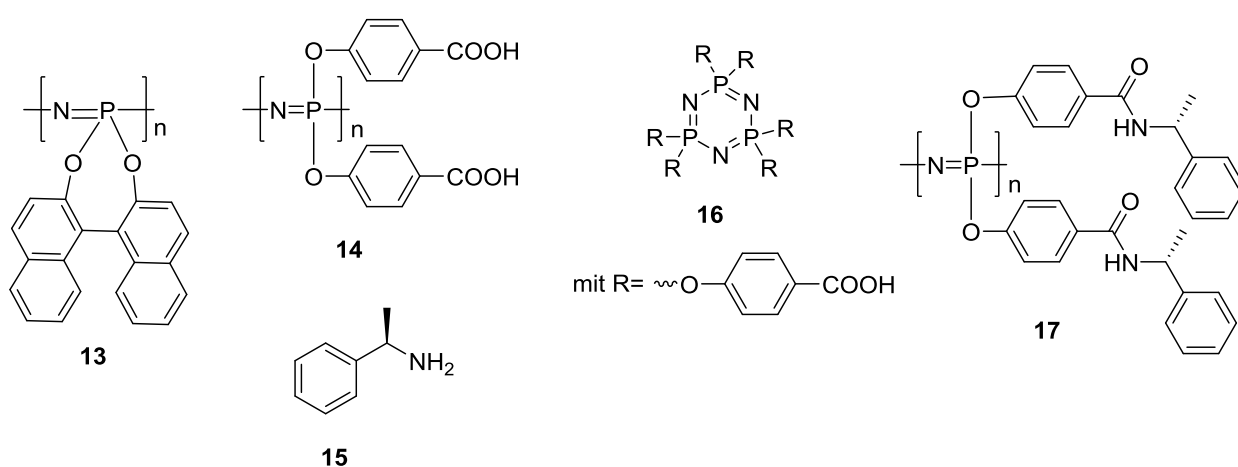


Abbildung 2-14: Strukturen der Polyphosphazene, welche eine helikale Überstruktur bilden.

Inwiefern diese Polymere als potentielle Orientierungsmedien geeignet sind, gilt es im Rahmen dieser Arbeit festzustellen. Die Synthese dieser Polyphosphazene lässt sich auf verschiedene Arten realisieren und wird im folgenden Abschnitt kurz zusammengefasst.

Im Allgemeinen besteht zunächst die Möglichkeit die Synthesestrategie über das Vorläuferpolymer Polydichlorphosphazen **7** zu wählen, welches dann auf Grund der sehr reaktiven Phosphor-Chlorbindung mittels makromolekularer Substitutionsreaktion in das gewünschte Zielpolymer überführt werden kann (Strategie A, Vgl. Abbildung 2-15).

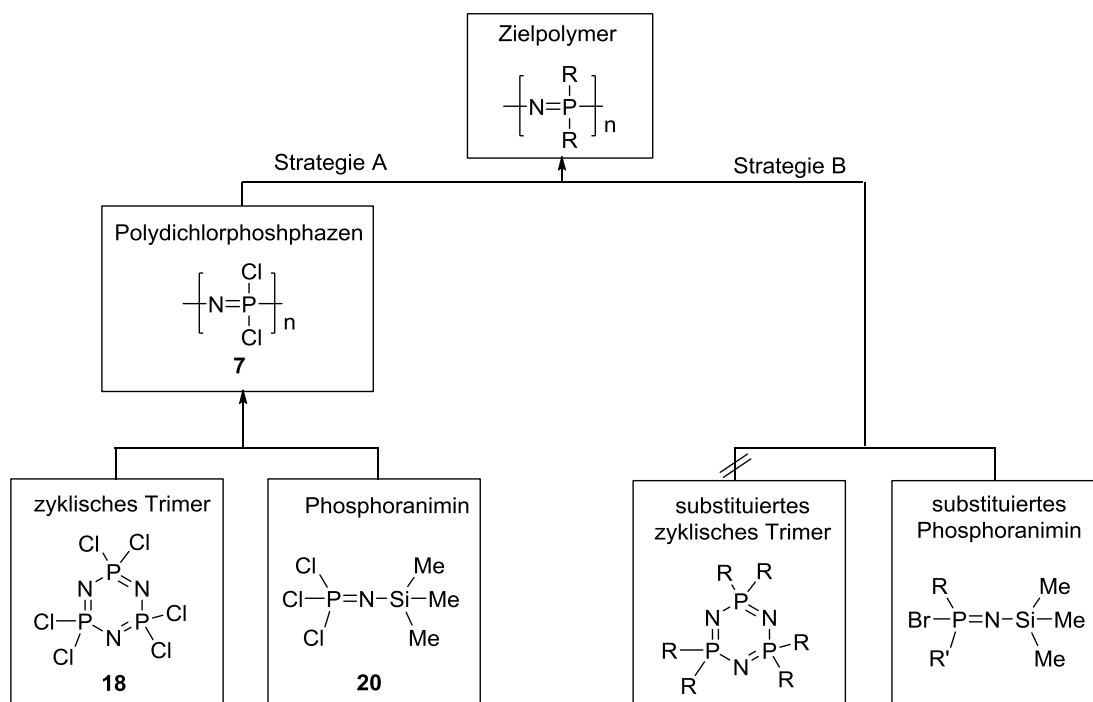


Abbildung 2-15: Übersichtsschema zur Synthese von Polyphosphazenen, welche entweder mittels Strategie A über das Vorläuferpolymer **7** und anschließende makromolekulare Substitution der hochreaktiven P-Cl-Bindung erfolgen kann oder mittels Strategie B, welche eine direkte Synthese aus bereits substituierten Monomeren vorsieht.

Als Alternative dazu besteht prinzipiell die Möglichkeit den gewünschten Rest bereits vor der Polymerisation an das Phosphoratom anzubringen, um somit eine makromolekulare Substitutionsreaktion zu umgehen (Strategie B, Vgl. Abbildung 2-15). Auf den ersten Blick erscheint die Synthesestrategie B sehr vorteilhaft, da auf direktem Weg das gewünschte Zielpolymer erhalten werden kann. Allerdings werden laut Literatur^[146-147] bei der Synthese über substituierte Phosphoranimine trotz langer Reaktionszeiten und hoher Temperaturen (160° – 220 °C) geringe Molekulargewichte erhalten. Erst in den 1990er Jahren konnten die Gruppen von MATYJASZEWSKY^[148-149], MANNERS^[150] und ALLCOCK^[151] die Polymerisation substituierter Phosphoranimine so weit optimieren, dass sogar blockcopolymer Polyphosphazene erhalten werden konnten. Versuche der direkten Synthese mittels ringöffnender Polymerisation (ROP) über das substituierte oder teilsubstituierte zyklische Trimer blieben bisher erfolglos, da durch jeden Rest am Trimer das Polymerisationsverhalten verändert wird. Die Triebkraft der Reaktion nimmt ab, sodass es zu Ringexpansionen, Zersetzungsreaktionen der Substituenten oder letztendlich zu gar keiner Reaktion kommt.^[152-153] Synthesestrategie A bietet trotz eines zusätzlichen Syntheseschritts den Vorteil, dass jede Art von Substituent am Polymerrückgrat des Vorläuferpolymers **7** eingeführt werden kann. Hierbei besteht die Option das zyklische Trimer **18** in einer ROP in einem nach ALLCOCK ET AL. entwickelten Verfahren, in Masse bei 250 °C im Vakuum, in das Vorläuferpolymer zu überführen.^[122, 154-155] Es werden Polymere mit sehr breiten Molekulargewichtsverteilungen erhalten, welche je nach Reaktionsdauer teilweise verzweigt sind, sodass eine kontrollierte Polymerisation kaum möglich ist.^[156-157] 1995 berichteten

HONEYMAN ET AL. von einer kontrollierten Synthese von Polydichlorphosphazen **7** über eine kationische Polymersation bei milden Reaktionsbedingungen, welche zu einem schmalen Polydispersitätsindex (PDI) und genau definierten Polymerisationsgraden führt.^[158] Diese Polymerisation erfolgt über eine mittels Phosphorpentachlorid **19** initiierte Reaktion des Monomers **20**, welches wiederum durch eine von WANG ET AL.^[159] publizierte Syntheseroute über Phosphortrichlorid **21** und Sulfurylchlorid **22** dargestellt wird. Die makromolekulare Substitution am Vorläuferpolymer **7** erfolgt dann je nach Funktionalität des anzubringenden Restes beispielsweise über das entsprechende Alkoholat^[122, 155, 160] und bei Aminen unter Zuhilfenahme von Triethylamin als Hydrogenchlorid-Akzeptor.^[154, 161-163] Im Rahmen dieser Arbeit wurde letztere Synthesestrategie angewendet.

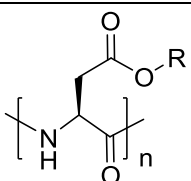


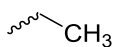
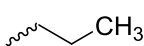
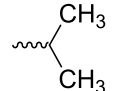
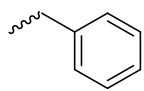
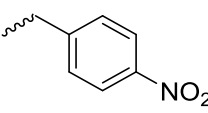
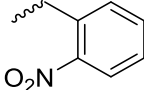
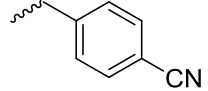
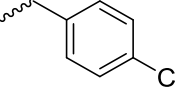
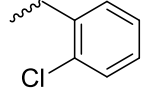
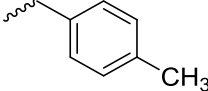
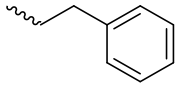
2.4. Polypeptide

In diesem Kapitel wird zunächst auf die strukturellen Aspekte der Polypeptide eingegangen und darauffolgend wird die Synthese der Polypeptide behandelt.

2.4.1. Strukturelle Aspekte

Polypeptide setzen sich aus Aminosäuren oder auch Aminosäurederivaten zusammen und können sowohl in α -helikaler Form oder als β -Faltblatt vorliegen. Homopolypeptide, wie beispielsweise die Polyglutamate, liegen basierend auf der einheitlichen Konfiguration des stereogenen Zentrums im Polymerrückgrat und den stabilisierenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Carbonyl-Sauerstoffatom und dem Wasserstoff der Amid-Gruppe in helikaler Form vor und bilden starre stäbchenförmige Polymere aus.^[164-165] Die Helixgängigkeit wird hierbei durch die Konfiguration der Aminosäure bestimmt, sodass die meisten Poly-L-aminosäuren als rechtsgängige und Poly-D-aminosäuren als linksgängige Helices vorliegen.^[164] In den letzten 60 Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen zu den Eigenschaften von Polypeptiden veröffentlicht. Der Helix-Knäuel-Übergang in Lösung sowie Lösungsmittelleffekte in Bezug auf Aggregation und Helixstabilität standen häufig im Vordergrund.^[165-168] Ebenso wurde klar, dass die Eigenschaften der Seitenkette eine wichtige Rolle in Bezug auf Stabilität und Konformation der Helix einnehmen. Es wurde ein Konzept entwickelt, welches die Sekundärstruktur mit der Seitenkette in Bezug setzt und im Folgenden beschrieben wird. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Seitenketten gleichmäßig zueinander anordnen, sodass energetisch günstige Wechselwirkungen zwischen benachbarten Seitenketten favorisiert werden. So berichteten 1958-1960 die Gruppen von BLOUT^[169-170] und BRADBURY^[171-173] von Homopolypbenzyl-L-aspartat, welches anders als die bekannten Homopoly-L-peptide keine rechtsgängige, sondern eine linksgängige Helix in halogenierten Lösungsmittel aufwies. Dies erweckte das Interesse von Gruppen um GOODMAN,^[174] TONIOLO,^[175] HASHIMOTO,^[176-177] MALCOLM,^[178-179] SCHERAGA^[180-181] und ABE^[182-188], welche verschiedene Polyaspartate und deren Helixgängigkeit untersuchten (vgl. Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Auflistung der Helixgängigkeit verschiedener Poly-L-aspartate zur Verdeutlichung ihrer Wandlungsfähigkeit durch Einfluss der Seitenkette und Lösungsmittel.

|  | | | |
|---|-------------------------|--|---|
| Rest R | Helixgängigkeit | Lösungsmittel | Literatur |
|  | rechts | Wasser | BRAHMS ^[189] |
|  | links | Chloroform | BRADBURY ^[190] GOODMAN ^[191] |
|  | rechts | Chloroform | BRADBURY ^[190] |
|  | rechts | Chloroform | BRADBURY ^[190] |
|  | rechts | Chloroform | BRADBURY ^[190] |
|  | links | Chloroform, DCM | HASHIMOTO ^[176-177] BLOUT ^[169-170] BALLARD ^[192] GOODMAN ^[174, 193] BRADBURY ^[171-172, 190] |
|  | rechts | Chloroform | GOODMAN ^[174, 193-194] HASHIMOTO ^[177] |
|  | rechts | Chloroform | LOUCHEUX-LEFEBVRE ^[195] |
|  | rechts | Chloroform, DMF | HASHIMOTO ^[176-177] |
|  | rechts | Chloroform, DMF, Dioxan, Dichlorethan | HASHIMOTO ^[176-177] ERENRICH ^[181] |
|  | links | Dioxan, Dichlorethan | ERENRICH ^[181] |
|  | rechts | Chloroform, DMF | HASHIMOTO ^[176-177] |
|  | rechts links (>80°C) | Chloroform, TCE | BRADBURY ^[190] ABE ^[182, 184-185] |

1968 berechneten SCHERAGA ET AL.^[180] die Konformationsenergie verschiedener Polyasparate zur Ermittlung der bevorzugten Helixgängigkeit. Zuerst wurde die Helixgängigkeit für die neutrale Form von Poly-L-asparaginsäure und Poly-L-glutaminsäure bestimmt, welche für beide eine rechtsgängige Helix ergab. Für die aliphatischen Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl- und Isopropyl-Aspartat-Ester ist aus experimentellen Daten bekannt, dass der Methylester eine linksgängige und die anderen drei Ester eine rechtsgängige Helix bilden.^[190, 196] Allerdings ergaben die Berechnungen für den Methyl- als auch für den Ethylester eine linksgängige α -Helix und für den *n*-Propyl- und Isopropylester eine rechtsgängige Helix. Es wird vermutet, dass der Wechsel der Helixgängigkeit mit der Größe der Seitenkette und damit mit der Änderung an nicht-kovalenten Wechselwirkungen einhergeht. Prinzipiell können für jede Helixgängigkeit der aliphatischen Ester zwei verschiedene Seitenkettenkonformationen gefunden werden, die longitudinale und die transversale. In der transversalen Konformation wickeln sich die Seitenketten tangential um das Polymerrückgrat, wohingegen bei der longitudinalen Konformation die Seitenketten parallel zum Rückgrat angeordnet sind. Für kurze Seitenketten (Methyl und Ethyl) ist die longitudinale Konformation stabiler und für längere Seitenketten (*n*-Propyl und Isopropyl) die transversale. Weiterhin wurden Berechnungen zu fünf verschiedenen Aspartat-basierten β -Benzylestern durchgeführt, welche in *para*-Position mit CH₃-, H-, Cl-, CN- und NO₂-substituiert sind (geordnet nach zunehmendem Dipolmoment). Die Ergebnisse der Energieminimierung bestätigten die experimentellen Daten,^[174, 176-177] welche für den unsubstituierten Benzylester eine linksgängige und für die anderen vier Ester eine rechtsgängige Helix ergaben. Obwohl sich die Dipolmomente der Substituenten voneinander unterscheiden, dominiert der Benzolring den Energieterm, sodass für alle rechtsgängigen Strukturen die gleichen Minimalenergie-Konformationen erhalten wurden. Hierbei wickeln sich die Seitenketten transversal um das Polymerrückgrat, wodurch die nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen Rückgrat und Benzolring begünstigt werden.

YAN ET AL. führten ebenso Rechnungen für verschiedene Poly-L-glutamate durch, den γ -Methyl- und γ -Benzylester sowie mit den H-, Cl- und CN-*para*-substituierten Benzylestern.^[180] Polymethyl- und Polybenzyl-L-glutamat sind dafür bekannt, rechtsgängige Helices auszubilden,^[164] jedoch gibt es keinerlei experimentelle Befunde für die Helixgängigkeit der *p*-Chlor- beziehungsweise *p*-Cyanobenzylester. Die Berechnungen der Gruppe von SCHERAGA ergaben für alle vier Polyglutamatester eine rechtsgängige α -Helix mit longitudinal angeordneten Seitenketten. Interessanterweise zeigt Poly-*p*-chlorbenzyl-L-glutamat einen geringen Energieunterschied zwischen links- und rechtsgängiger Helix, sodass dieser oder ähnliche Polyglutamate unter gewissen experimentellen Bedingungen eine linksgängige Helix einnehmen könnten.^[180] Es ist jedoch an dieser Stelle anzumerken, dass alle von der Gruppe von SCHERAGA durchgeführten Rechnungen keinerlei äußere Einflüsse wie beispielsweise Lösungsmittelleffekte berücksichtigen, da von einem idealen Polymer im Vakuum ausgegangen wird. Da vor allem die Polyaspartate sehr empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen reagieren, könnte die Helixgängigkeit je nach Lösungsmittel variieren.

1971 veröffentlichte die Gruppe von SCHERAGA eine NMR-spektroskopische Untersuchung zur Seitenkettenkonformation von Polybenzyl-L-aspartat.^[166] Hierbei wurde das Polybenzyl-L-aspartat in Chloroform mit verschiedenen Anteilen Dichloressigsäure (DCA) gelöst, um mit steigendem Anteil an DCA einen Helix-Knäuel-Übergang auf Grund von sich ändernden chemischen Verschiebungen der α -CH-Gruppe zu beobachten. Problematisch hierbei sind allerdings sehr breite Signale mit ca. 10-20 Hz. Die Gruppe von SCHERAGA postuliert, dass hinsichtlich einer sich nicht ändernden chemischen Verschiebung der β -CH-Gruppe die 1968 postulierte^[180] transversale Konformation des linksgängigen Polybenzyl-L-aspartats nicht vorliegt. Des Weiteren wird angenommen, dass der Benzolring keinen essentiellen Beitrag zur Stabilität der linksgängigen Helix leistet, da **PBLA** und **PMLA** bei einer ähnlichen DCA-Konzentration den Helix-Knäuel-Übergang zeigen. Theoretische Berechnungen aus derselben Zeit sollen belegen, dass vor allem die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen Polyamidrückgrat und dem Ester der Seitenkette für die linksgängige Helix in bestimmten Polyaspartaten verantwortlich ist.^[197-198]

Einige Jahre später untersuchten ABE ET AL. die Konformation der Seitenketten von Poly- β -phenethyl-L-aspartat mittels ^2H -Spektren des deuterierten Polymers. Poly- β -phenethyl-L-aspartat erfährt sowohl in isotroper Lösung (1 % (w/w)) als auch in anisotroper LLC-Phase (25 % (w/w)) in Tetrachlorethan (TCE) eine Helixinversion von rechts- nach linksgängig bei einer Temperatur von ungefähr 80 °C.^[182] Es war sowohl eine Änderung der chemische Verschiebung der Amidbindung als auch eine des C_α -Atoms zu beobachten. Die ^2H -NMR-Experimente des deuterierten Flüssigkristalls zeigten, dass **PPLA** als nematische Monodomäne vorliegt, da die Quadrupolaufspaltung der N-D-Bindung (Gleichung 2-4) trotz Helixinversion konstant bleibt, welches ein Indiz für eine unveränderte Orientierung S des Polymerrückgrats darstellt. Das Verhältnis der Quadrupolaufspaltung der C-D-Bindung im Verhältnis zur N-D-Bindung des Polymerrückgrats gibt dann Aufschluss über die Seitenkettenkonformation (vgl. Abbildung 2-16).

$$S = (2/3) \Delta\nu/q_h \quad \text{Gleichung 2-3}$$

$$\Delta\nu = (3/2) (e^2qQ/h)_{CD \text{ or } ND} [(3\langle \cos^2 \theta \rangle - 1)] S \quad \text{Gleichung 2-4}$$

Hierbei steht $\Delta\nu$ für die Quadrupolaufspaltung der N-D oder C_α -D Bindung, q_h stellt die Komponente des Tensors der quadrupolaren Wechselwirkung entlang des helikalen Polymerrückgrats dar. Der Term (e^2qQ/h) in Gleichung 2-4 definiert die Quadrupolkopplungskonstante einer gegebenen C-D-Bindung. Der Winkel θ beschreibt die Neigung der C-D-Bindung relativ zum Polymerrückgrat und $\langle \rangle$ beschreibt die zeitliche Mittelung über alle Konformationen der Seitenkette.

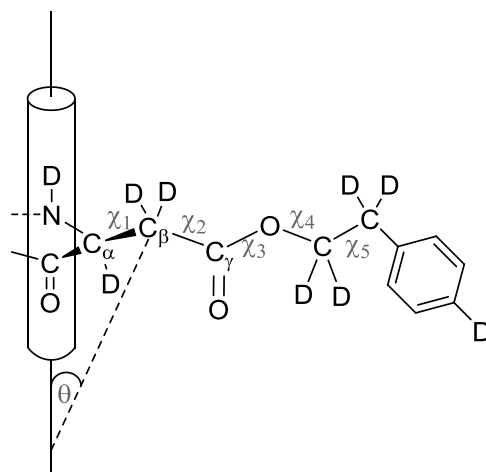


Abbildung 2-16: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Polymerrückgrat und flankierender Seitenkette. Der Winkel θ stellt die Neigung der C-D-Bindung in Bezug auf die Molekülachse dar.

Da sich das Verhältnis $\Delta\nu_{\text{CD}}/\Delta\nu_{\text{ND}}$ bei ungefähr 80 °C signifikant ändert, kann darauf geschlossen werden, dass die Seitenkettenorientierungen zwischen rechts- und linksgängiger Helix deutlich verschieden sind. Dies wird auch bedingt durch die Konfiguration am α -Kohlenstoffatom, welche nicht invertiert wird.^[182] Basierend auf den beobachteten Quadrupolaufspaltungen konnten die geometrischen Parameter so gewählt werden, dass die *rotational isomeric-state* (RIS)-Rechnungen das Verhältnis $\Delta\nu_{\text{CD}}/\Delta\nu_{\text{ND}}$ reproduzierten.^[199-200] Die Rechnungen ergaben für rechtsgängiges **PPLA**, dass die Konformation der ersten beiden Bindungen χ_1 und χ_2 mit $\chi_1\chi_2 = tt$ (trans) (vgl. Abbildung 2-16) eine rechtwinklige Anordnung der Seitenkette im Bezug zur α -helikalen Achse sein muss.^[200] Im linksgängigen **PPLA** sind die Konformationen um die Bindungen χ_1 und χ_2 gleichmäßig auf g^-t , tt , g^-g^+ (g^- : gauche minus; g^+ : gauche plus) verteilt. Dies stimmt jedoch nicht mit den Berechnungen von der Gruppe von SCHERAGA überein.^[180, 197] Aus diesem Grund wurden weitere MD-Rechnungen durchgeführt und mit den ^2H -NMR-Daten verglichen. Hierbei wurde unter anderem festgestellt, dass die Seitenkettenkonformation konzentrationsunabhängig ist, da die gemittelte Orientierung der C-D-Bindungen nicht durch sterische Wechselwirkungen beeinflusst wird. Weiterhin wurden Rechnungen sowohl im Vakuum als auch mit Lösungsmitteln durchgeführt, welche ergaben, dass in Lösung die Rotationsübergänge beschleunigt werden, die gemittelte Konformation aber gleich bleibt. Die ^2H -NMR-Daten sprechen für eine raumeinnehmende Anordnung der Seitenkette in der linksgängigen Helix, was darauf schließen lässt, dass die Entropie eine wichtige Rolle bei dem Helix-Helix-Übergang von **PPLA** spielt. Allerdings zeigten MD-Simulationen für **PBLG**, welches keinen Helix-Helix-Übergang zeigt, eine ähnliche freie Energie zwischen der links- und rechtsgängigen Form.^[200] Deshalb wurden weitere Energierechnungen durchgeführt, welche vor allem Fokus auf die kurzreichweitigen Wechselwirkungen um C_α und C_β legten. In Übereinstimmung mit der Gruppe von SCHERAGA^[180, 197] konnte für **PBLG** tatsächlich ein signifikant größerer Energieunterschied zwischen der rechts- und linksgängigen α -helikalen Form gefunden werden als für **PPLA**. Dies wird in der Literatur als Grund dafür angegeben, dass der Helix-Helix-Übergang nur für **PPLA**

und nicht für **PBLG** zu beobachten ist.^[200] Von ABE ET AL. wurde ferner der Mechanismus des Helix-Helix-Übergangs untersucht, da ein Verlauf über einen Knäuelzustand auf Basis einer sich nicht ändernden Orientierung des Polymerrückgrats ausgeschlossen werden kann.^[185] Dazu wurden MD-Rechnungen durchgeführt, welche zwei α -Helices unterschiedlicher Helixkonfigurationen mit einer kurzen wasserstoffbrückenfreien Sequenz miteinander verbindet. Da jede Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem i-ten und i+4ten Aminosäurerest stattfindet, beinhaltet der Abstand zwischen den beiden α -Helices unterschiedlicher Helixkonfigurationen mindestens drei Monomereinheiten. Das einfachste Modell zur Beschreibung des Helix-Helix-Übergangs ist ein Reißverschlussartiger Prozess, bei dem die beiden Helices am Verbindungspunkt parallel (Winkel < 5°) orientiert sein müssen.^[185] Der Literatur zufolge soll die Helixumwandlung am N-Terminus starten und erfolgt nur in eine Richtung. Zum weiteren Verständnis der Helix-Helix-Umwandlung wurde eine Umwandlungsenthalpie ΔH_C für **PPLA** berechnet und diese mit den experimentellen Werten aus *differential scanning calorimetry* (DSC)-Messungen verglichen. Die experimentellen Messungen ergaben eine Umwandlungsenthalpie von 1.5-1.8 kJ/mol in der LLC-Phase (25 % (w/w)). Für die isotrope Lösung (5 % (w/w)) wurden ähnliche Werte bestimmt.^[187] Die Konformationsanalyse mittels ²H-NMR-Spektren ergab eine Umwandlungsenthalpie von 1.1 kJ/mol für das deuterierte **PPLA**, welche ebenfalls durch MD-Simulationen sowie durch RIS-Rechnungen reproduziert wurde.^[200] Weiterhin wurden zur Mechanismusaufklärung des Helix-Helix-Übergangs Copolymere aus rechtsgängigem **PPLA** und dem links-gängigen **PBLA** synthetisiert und untersucht, da vermutet wurde, dass der Übergang in diesen Copolymeren leichter induziert wird.^[188] Hierzu wurden die Copolymere mit variablen Zusammensetzungen mittels CD-, ORD- und NMR-Spektroskopie auf ihre Übergangstemperaturen T_C untersucht (vgl. Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Übersicht der mittels CD- und ORD-Spektroskopie bestimmten Helix-Helix-Übergangstemperaturen für verschiedene copolymerische Zusammensetzungen von **PPLA** und **PBLA**.^[188]

| PLA Anteil | T_C mittels CD bei $[\theta]_{225} = 0$ (in °C) | T_C mittels ORD bei $b_0 = 0$ (in °C) |
|----------------------------------|---|---|
| 1.0 (PPLA) | 91.2 | 90.7 |
| 0.91 | 84.4 | 83.9 |
| 0.76 | 69.3 | 66.7 |
| 0.51 | 44.3 | 41.4 |
| 0.34 | 8.6 | -4.8 |
| 0.26 | -11.0 | -12.5 |
| 0.0 (PBLA) ^a | -- | -- |

^a **PBLA** bleibt bis -20 °C in der linksgängigen Form ohne Helixumwandlung

In der Tat nimmt mit steigendem Benzyl-Anteil die Helix-Helix-Übergangstemperatur deutlich ab im Vergleich zum reinen **PPLA**.

Die Gruppe von ABE bestimmte zudem mittels NMR-Spektroskopie in isotroper Lösung den linksgängigen Anteil in allen copolymeren Zusammensetzungen bei steigender Temperatur anhand der chemischen Verschiebung des N-H-Protons (vgl. Abbildung 2-17). Die chemische Verschiebung des NH-Protons in der rechtsgängigen Helix beträgt $\delta_{\text{NH}} \sim 8.2$ ppm und die der linksgängigen Helix $\delta_{\text{NH}} \sim 8.8$ ppm.^[182]

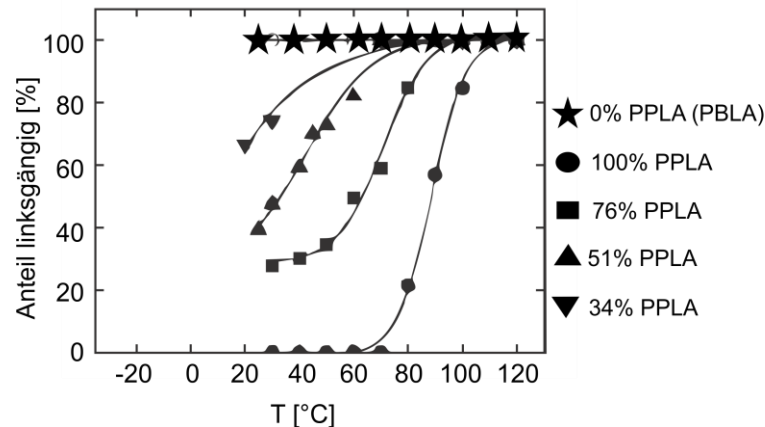


Abbildung 2-17: Darstellung des linksgängigen Anteils beim Helix-Helixübergang verschiedener copolymerer Zusammensetzungen mit 1 % (w/w) in TCE- d_2 nach IMADA ET AL.^{entnommen aus [188]}

Ähnlich wie für **PPLA** wurde das Copolymer Poly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-L-aspartat deuteriert, wobei dieses nicht vollständig, sondern nur das β -Kohlenstoffatom des Benzylaspartats deuteriert wurde. Mittels ^2H -NMR-Spektren wurde dann der Helix-Helix-Übergang in der LLC-Phase (25 % (w/w)) untersucht.

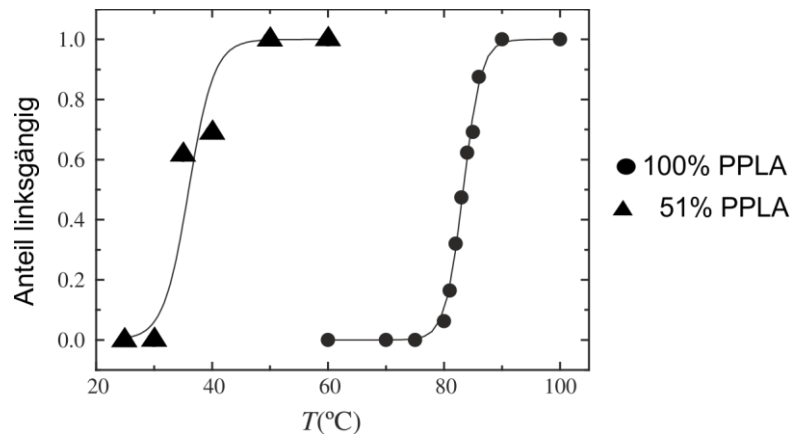


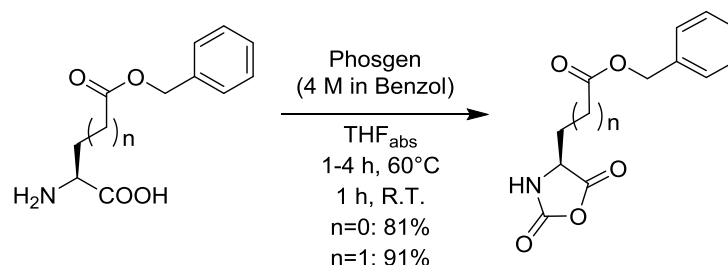
Abbildung 2-18: Mittels ^2H -NMR-Spektroskopie bestimmte Übergangstemperaturen von **PPLA** und Poly(benzyl- β_D)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-L-aspartat in der LLC-Phase (25 % (w/w)) in TCE.^{entnommen aus [188]}

Hierbei ergab sich für das Poly(β_D -benzyl-)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-L-aspartat eine geringere van't-Hoff-Energie für den Übergang und somit eine geringere Übergangstemperatur von $T_c = 37.2$ °C als für **PPLA** mit einer Übergangstemperatur von $T_c = 83.2$ °C. Die ^2H -NMR-Beobachtungen lassen darauf schließen, dass der Helix-Helix-Übergang für dieses Copolymer nach dem gleichen Reißverschlussmechanismus verläuft wie bei **PPLA**. Viskositätsmessungen bestätigen zusätzlich zu den NMR-Messungen, dass das Polymer während des Übergangs immer als Helix und nicht als

Knäuel vorliegt. Ebenso stellten ABE ET AL. fest, dass die van't-Hoff-Energien und die Übergangstemperaturen in isotroper Lösung mit $T_C = 41.4^\circ\text{C}$ für Poly(β -benzyl-) $_{0.49}$ (phenethyl) $_{0.51}$ -L-aspartat und mit $T_C = 90.7^\circ\text{C}$ für PPLA leicht von denen der LLC-Phase abweichen.^[187] Dies ist möglicherweise bedingt durch eine schwächere Kooperativität des Netzes aus Wasserstoffbrückenbindungen.^[188]

2.4.2. Synthese der Polypeptide

Die Synthese von Polypeptiden erfolgt meist über eine ringöffnende Polymerisation von *N*-Carboxyanhydriden (NCA), welche auch LEUCHS^[201]-Anhydrid genannt werden. Dieses atomökonomische Verfahren liefert im Vergleich zur Peptidfestphasensynthese nach MERRIFIELD^[202] längere Ketten und gute Ausbeuten, erlaubt die Verwendung verschieden substituierter NCAs und vor allem werden wohldefinierte homogene α -Helices oder β -Faltblätter erhalten.^[203] Die NCA-Synthese kann prinzipiell über verschiedene Wege erfolgen. FARTHING ET AL. verwendeten gasförmiges Phosgen zur Zyklisierung der freien Aminosäure in das entsprechende NCA.^[204] Hierbei ist die Anreicherung des Phosgens problematisch, da dieses entfernt werden muss und außerdem durch seine Giftigkeit ein Risiko darstellt. Daher wurde Di- und Triphosgen^[205-208] verwendet, was allerdings mit längeren Reaktionszeiten einherging. FULLER ET AL. umgingen diese Problematik durch Verwendung von Phosgen in Lösung und erhielten gute Ausbeuten und Reinheiten,^[209] sodass dies die Methode der Wahl zur NCA-Synthese darstellt (Vgl. Schema 2-1).



Schema 2-1: NCA-Synthese nach Fuller et al. unter Verwendung von Phosgen in Lösung am Beispiel von β -Benzylaspartat ($n=0$) und γ -Benzylglutamat ($n=1$).^[209]

Bei der Verwendung von Phosgen entsteht jedoch immer HCl, welches säureempfindliche Reste an der Aminosäure oder gar das NCA zerstören kann. SMEETS ET AL. setzen HCl-Fänger wie beispielsweise (+)-Limonen oder Triethylamin ein, wobei letzteres jedoch die Polymerisation des NCAs initiieren kann.^[210] In allen Fällen muss eine weitere Aufreinigung des NCAs erfolgen, um für die anschließende Polymerisation eine ausreichende Reinheit zu gewährleisten. Hierbei gibt es von DORMAN ET AL.^[211], POCHE ET AL.^[212] und FULLER ET AL.^[209] verschiedene Möglichkeiten, welche von Waschen mit Wasser bei 0°C bis über Fällen aus heißem THF in Petrolether reichen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch ausschließlich die Aufreinigungsmethode nach MARX ET AL.^[45] angewendet, welche ein langsames Überschieben des in THF gelösten NCAs mit *n*-Hexan

unter inerten Bedingungen beinhaltet. Das erhaltene hochreine NCA kann dann auf verschiedene Weisen polymerisiert werden. Basierend auf den Initiatoren gibt es drei Möglichkeiten: (a) basische Initiatoren, welche dem *activated monomer mechanism* (AMM) folgen, (b) nukleophile Initiatoren, welche nach dem *normal amine mechanism* (NAM) verlaufen oder (c) Übergangsmetallkomplexe. Die Mechanismen unterscheiden sich in erster Linie durch den Initiierungsschritt, welcher in Abbildung 2-19 gezeigt sind.

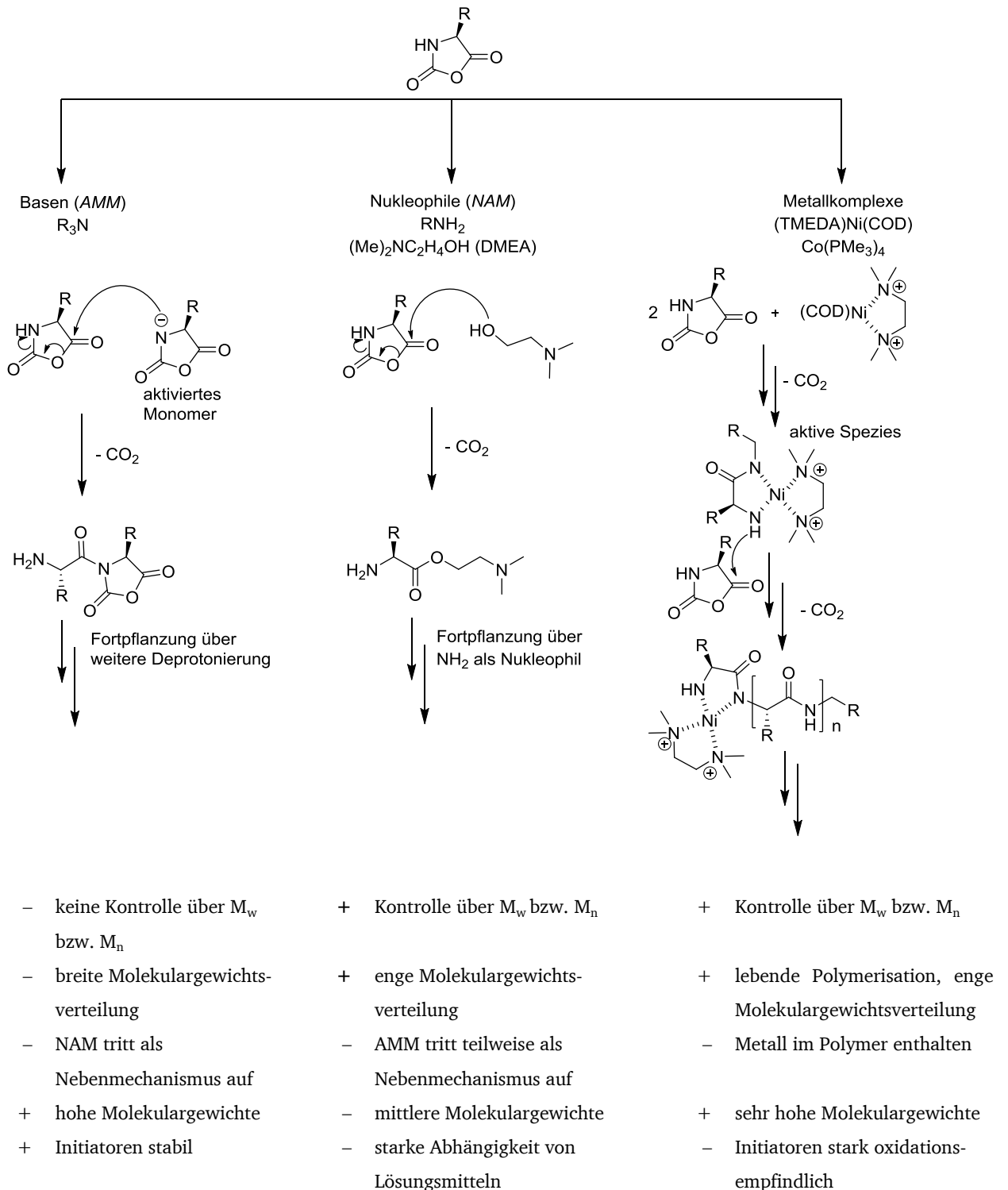


Abbildung 2-19: Übersicht zu den drei verschiedenen Polymerisationsmethoden mit den entsprechenden Initiatoren, den Initiierungsschritten und den jeweiligen Vor- und Nachteilen.^[203, 213-224]

Der *AMM*-Mechanismus erfolgt unter Verwendung von Basen, welche nicht als Nukleophil agieren, sondern das NH-Proton des NCAs abstrahieren (siehe Abbildung 2-19).^[213] BAMFORD ET AL. berichteten, dass parallel zum *AMM*- meistens der *NAM*-Mechanismus auftritt, da die Polymerisation auch bei N-substituierten NCAs ohne NH-Proton stattfindet.^[214] Dies führt dazu, dass die Molekulargewichte nicht kontrolliert werden können und breite Molekulargewichtsverteilungen erhalten werden. Da der *AMM* über Anionen verläuft, ist die Übertragungsrate hoch, sodass höhere Molekulargewichte erreicht werden können als beim *NAM*.^[215] Ebenso sind die Initiatoren wie beispielsweise Triethylamin sehr stabil gegenüber Verunreinigungen und werden nicht in ihrer Aktivität eingeschränkt.

Der *NAM*-Mechanismus erfolgt unter Verwendung von primären und sekundären Aminen und Alkoholen wie beispielsweise *N,N*-Dimethylethanolamin (DMEA),^[216] wobei der Initiationsschritt hierbei über den nukleophilen Angriff des Alkohols beziehungsweise des Amins auf den Carbonyl-Kohlenstoff des NCAs erfolgt.^[217] Die dabei entstehende instabile Carbaminsäure decarboxyliert zügig und es entsteht eine neue freie Aminogruppe (vgl. Abbildung 2-19), welche als Nukleophil wirkt und die Polymerisation vorantreibt. Hierbei ist der Initiationsschritt schneller als der Kettenfortpflanzungsschritt, sodass schmale PDIs erreicht werden und eine gewisse Kontrolle bezüglich der Molekulargewichte vorhanden ist.^[215] Allerdings tritt auch beim *NAM*, mechanistischen Studien zu folge, je nach Initiator der *AMM* als Nebenmechanismus auf.^[218] Des Weiteren ist die Geschwindigkeit der Polymerisation von der Reinheit des NCAs abhängig, da Reste an HCl im NCA mit der aktiven Aminogruppe zum Hydrochlorid reagieren können.^[219] Ebenso ist die Polymerisation unter Verwendung des *NAM*-Mechanismus stark von den Reaktionsbedingungen abhängig.^[215]

Erst 1997 entwickelten DEMING ET AL. neuartige NCA-Initiatoren, welche auf Nickel- und Kobaltkomplexen basieren und zu Polypeptiden mit hohen Molekulargewichten und schmalen PDIs führen.^[203, 220-222] Die Metalle reagieren via oxidative Addition an die Anhydrid-Bindungen des NCAs, welches dann wiederum mit einem zweiten NCA einen sechsgliedrigen Ring bildet. Dieser wiederum reagiert mit einem weiteren NCA, CO₂ wird eliminiert und es bildet sich ein großer Metallozyklus, welcher anschließend durch Protonenwanderung zur aktiven Spezies (siehe Abbildung 2-19) umlagert.^[223] Nachteilig bei dieser lebenden Polymerisation ist die Oxidationsempfindlichkeit der Nickel- und Kobaltkomplexe, sodass die Polymerisation extrem saubere NCAs und Lösungsmittel benötigt. Je nach Lösungsmittel, Temperatur und Ligand tritt häufig auch eine Dimerisierung auf und es kommt zu Nebenreaktionen.^[224] Ebenso ist das Polymer häufig mit Metallen verunreinigt, welche nach der Polymerisation entfernt werden müssen. Zudem sollte die Polymerisation von N-substituierten NCAs sowie von NCAs ohne ein β -H über diesen Weg nicht möglich sein. Allerdings konnten DEMING ET AL. feststellen, dass bei L-Prolin (kein NH im NCA) oder bei L-Phenylglycin (kein β -H) die Polymerisation dennoch stattfindet.^[223] Dies zeigt, dass der Verlauf des Mechanismus bei Initiation über Metallkomplexe

noch nicht vollends verstanden ist, weshalb im Rahmen dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen wird.

Die in diesem und vorangegangenen Kapiteln dargelegten Polymerklassen zeigen auf Grund ihrer beschriebenen Eigenschaften großes Potential als neuartige Orientierungsmedien zu dienen. Insbesondere ist die Entwicklung orthogonaler Orientierungsmedien wünschenswert, da somit die modellfreie Strukturanalyse nach TOLMAN ET AL.^[22-24] möglich wäre. Dies wäre interessant, da jede Analyse nur so gut sein kann, wie der gegebene Strukturvorschlag. TOLMAN ET AL. zufolge kann durch die Verwendung fünf orthogonaler Orientierungsmedien vollständig auf *a priori*-Strukturinformationen verzichtet werden. Allerdings liegt die Schwierigkeit der Methode bei der Verfügbarkeit von Orientierungsmedien, welche tatsächlich fünf linear unabhängige RDC-Sätze liefern. Auch dies unterstreicht die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Orientierungsmedien zur Strukturanalyse.



3 Aufgabenstellung

Die Entwicklung neuer Orientierungsmedien ist, wie in dem vorhergehenden Kapitel aufgezeigt, zur weiteren Ausschöpfung der Möglichkeiten in der RDC-basierten Strukturanalyse unabdingbar. Aus diesem Grund werden im Rahmen dieser Arbeit gleich zwei verschiedene Ansätze zur Realisierung neuer helikal-chiraler Orientierungsmedien verfolgt. Zum einen über die Klasse der Polyphosphazene, welche strukturell an die bereits erfolgreich eingesetzten Polyacetylene erinnern und zum anderen über die Klasse der Polypeptide, in der bereits **PBLG** und **PELG** etablierte Orientierungsmedien darstellen.

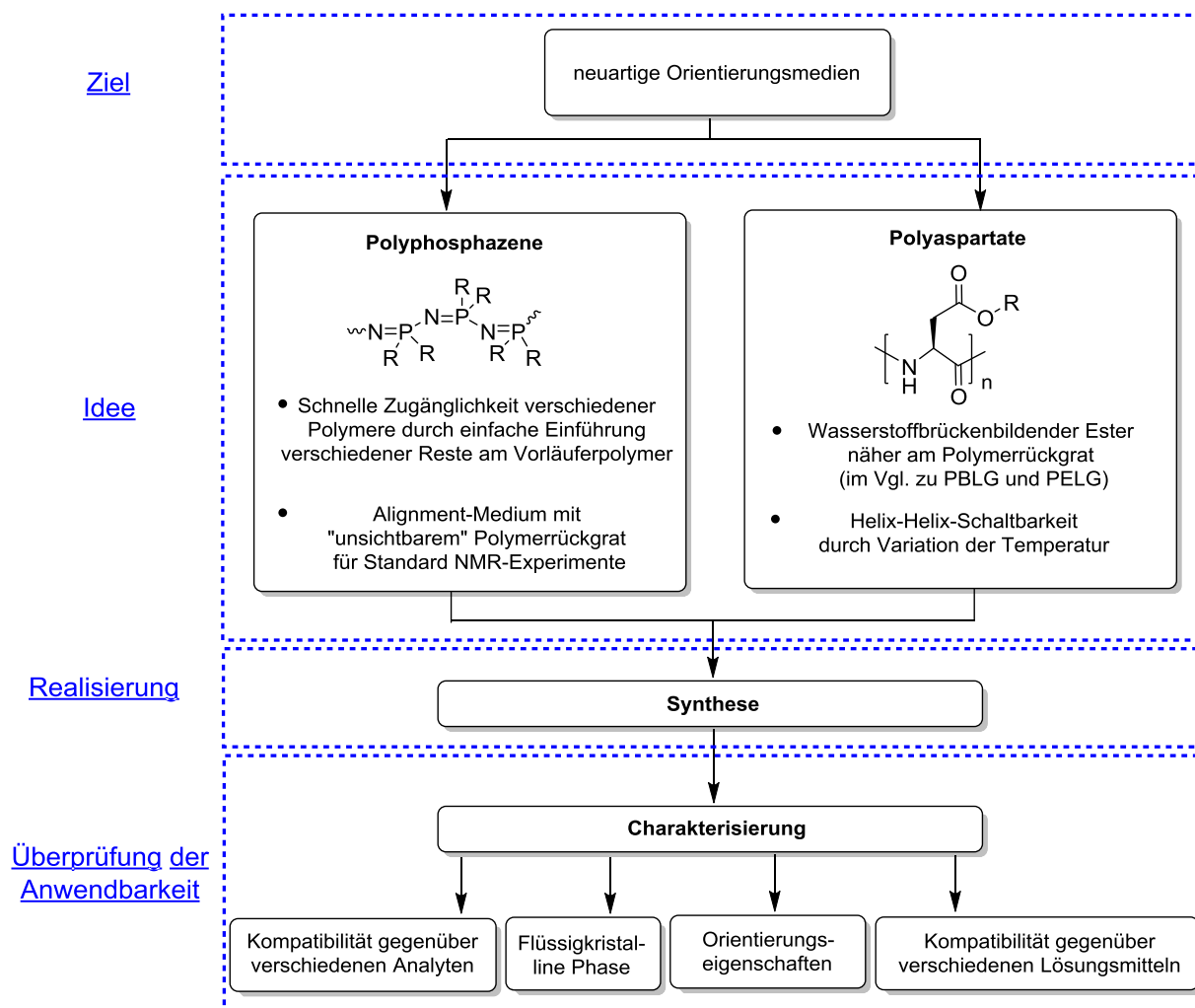


Abbildung 3-1: Veranschaulichung der Ziele der vorliegenden Arbeit.

Polyphosphazene zeichnen sich durch ein alternierendes Phosphor-Stickstoff-Polymerrückgrat aus, welches für Standard-NMR-Experimente (^1H , ^{13}C) „unsichtbar“ ist. Weiterhin bieten die Polyphosphazene den Vorteil einer schnellen Einführung verschiedenster Seitenketten über eine

makromolekulare Substitution am Vorläuferpolymer 7. Auf diese Weise kann ein schnelles Screening verschiedener Polyphosphazene auf deren Eignung als Orientierungsmedium erfolgen. Da die Stoffklasse der Polyphosphazene im Arbeitskreis THIELE noch nicht etabliert ist, soll zunächst eine geeignete Syntheseroute entwickelt werden. Hierzu muss ein geeigneter Weg für die Monomersynthese realisiert werden, welcher trotz der hochreaktiven Phosphor-Chlor-Bindungen anschließend eine kontrollierte Polymerisation zum Polydichlorphosphazen 7 erlaubt. Weiterhin gilt es die Polymerisationsbedingungen zu ermitteln, welche zu hohen Molekulargewichten führen und die Entstehung des zyklischen Trimers, wie in der Literatur^[225] beschrieben, unterbindet. Der wohl wichtigste Punkt und größte Herausforderung bei der Syntheseroute besteht darin, Reaktionsbedingungen zu realisieren, welche eine 100 %-ige Substitution aller Chloratome in der makromolekularen Modifikationsreaktion erlaubt, da dies letztendlich über die Polymereigenschaften entscheidet. Je nach einzuführendem Substituenten muss dieser zuvor hergestellt werden. In der Literatur wird von lyotropem^[131, 135] und thermotropem^[132-134] flüssigkristallinen Verhalten sowie von vielversprechenden chiroptischen Eigenschaften^[137-139] berichtet. Nach erfolgreicher Synthese der Polyphosphazene soll überprüft werden, inwiefern diese Polymere lyotrope bzw. thermotrope flüssigkristalline Phasen ausbilden können. Zudem soll untersucht werden, ob thermotrope Flüssigkristalle auf Basis polymerer Strukturen generell als LLC-Phasen fungieren können und wie sich die thermotropen Eigenschaften auf das Phasenverhalten auswirken.^[226]

Die Polyaspartate gehören zur Klasse der Polypeptide, deren Synthesen im Arbeitskreis Thiele wohl bekannt sind. Polyaspartate sind gegenüber den Polyglutamaten um eine CH₂-Gruppe verkürzt und bringen somit den wasserstoffbrückenbildenden Ester näher an das chirale Polymerrückgrat, wodurch eine größere Enantiodifferenzierung im Vergleich zu **PBLG** und **PELG** vermutet werden könnte. Der besondere Charme der Polyaspartate liegt an deren Thermoresponsivität, welche eine Helixinversion bei bestimmten Temperaturen ermöglicht.

Es soll das Homopolyphenethylaspartat, das Konstitutionsisomer von **PBLG**, synthetisiert werden. Dieses zeigt laut ABE ET AL.^[182] einen Helix-Helix-Übergang bei einer Temperatur von 80 °C. Des Weiteren soll ein Copolymer aus dem rechtsgängigen Polyphenethyl-L-aspartat und dem linksgängigen Polybenzyl-L-aspartat, das Poly(benzyl)_{0,49}(phenethyl)_{0,51}-aspartat, synthetisiert werden, dessen Helix-Helix-Übergangstemperatur bei circa 40 °C liegt.^[188] Nach erfolgreicher Synthese soll zunächst eruiert werden, ob die Polyaspartate generell als Orientierungsmedium geeignet sind und ob deren thermoresponsiven Eigenschaften in diesem Zusammenhang von Nutzen sind. Dieses bringt weiterhin die Frage mit sich, welchen Effekt die Helixinversion auf die Orientierung beziehungsweise Enantiodifferenzierung hat und inwiefern die Orientierung von der Temperatur abhängt. Bisher gibt es nur wenige Studien zum Einfluss der Temperatur auf die Orientierungseigenschaften LLC-basierter Orientierungsmedien.

Im Rahmen dieser Arbeit soll zunächst die Synthese verschiedener Polyphosphazene und Polyaspartate erfolgen, welche dann auf Ihre Eignung als Orientierungsmedien getestet werden

sollen. Hierbei liegt der Fokus der Untersuchungen auf der Stärke der Orientierung, den enantiodifferenzierenden Fähigkeiten, der Kompatibilität gegenüber verschiedenen Lösungsmitteln und Analyten sowie deren Einfluss auf die Orientierung.

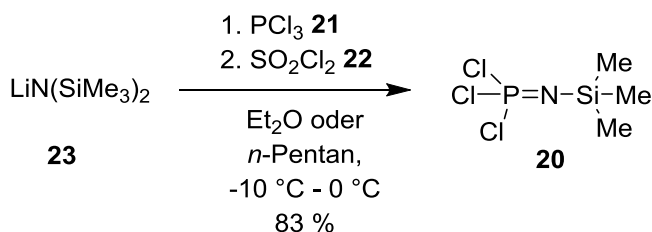


4 Ergebnisse und Diskussion

Dieses Kapitel ist in zwei Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt wird die Synthese und Charakterisierung der Polyphosphazene als potentielle Orientierungsmedien beschrieben. Im zweiten Abschnitt werden die Ergebnisse der Synthese und der Orientierungseigenschaften der Polyaspartate behandelt.

4.1. Polyphosphazene

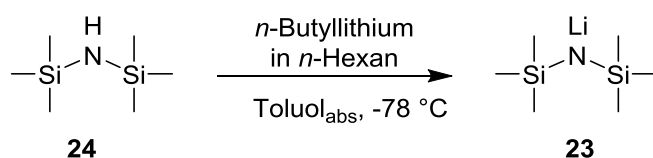
Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, kann die Synthese der Polyphosphazene prinzipiell über Strategie B (vgl. Abbildung 2-15), welche die direkte Polymerisation bereits substituierter Monomere beinhaltet, erfolgen. Allerdings ist diese Methode nicht sehr praktikabel, da je nach Rest verschiedene unbekannte Nebenreaktionen auftreten können. Strategie A impliziert einen zusätzlichen Schritt im Vergleich zu Strategie B (siehe Abbildung 2-15), da diese vorsieht, unsubstituierte Monomere in das Vorläuferpolymer **7** zu überführen und dieses dann anschließend makromolekular zu substituieren. Diese Substitutionsreaktion ist sehr effektiv auf Grund der hoch reaktiven Phosphor-Chlorbindung, sodass nahezu alle Chloratome durch den gewünschten Rest ausgetauscht werden. Die Synthese über das Vorläuferpolymer **7** besitzt den Vorteil, dass eine schnelle Zugänglichkeit zu verschiedenen Polymeren möglich ist, da immer von dem gleichen Syntheseweg ausgegangen werden kann. Infolgedessen wird im Rahmen dieser Arbeit Strategie A verfolgt. Aus der vorangegangenen Arbeit^[157] ist bereits bekannt, dass die Synthese zum Vorläuferpolymer **7** über die ringöffnende Polymerisation des zyklischen Trimers **18** keine reproduzierbaren Ergebnisse liefert, da die Polymerisation nur schwer zu kontrollieren ist. Die Syntheseroute zum Vorläuferpolymer **7** über das Phosphoranimin **20** hingegen erlaubt laut der Gruppe von MANNERS das Einstellen definierter Kettenlängen über das Verhältnis von Monomer zu Initiator.^[158, 225, 227] Die Synthese des Phosphoranimins **20** erfolgt wie in Schema 4-1 dargestellt.^[159]



Schema 4-1: Synthese des Monomers **20**.

Diese Syntheseroute erfolgt im Gegensatz zu früheren Synthesen von NICKE und BITTER^[228] nach HONEYMAN ET AL.^[229] nicht über PCl_5 **19**, welches zur Polymerisation des Monomers **20** führt, sondern über PCl_3 **21**. Hierbei wird unter anderem die Entstehung des Nebenprodukts $\text{ClN}(\text{SiMe}_3)_2$ umgangen, da dieses nur schwer abtrennbar ist und als starker Polymerisationsinhibitor fungiert. Durch Verwendung von PCl_3 **21** und SO_2Cl_2 **22** können Ausbeuten von circa 80 % erhalten werden, da die Ausbeuteverluste durch eine unkontrollierte Polymerisation durch PCl_5 minimiert werden können.^[159]

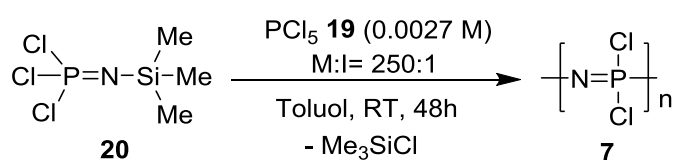
Die mehrmalige Synthese des Monomers **20** zeigte, dass diese sehr empfindlich ist und dementsprechend schwer reproduzierbare Ergebnisse liefert. Edukt **23** wurde hierbei entweder in *n*-Pentan oder Et_2O gelöst, wobei letzteres zu höheren Ausbeuten führte, auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und PCl_3 **21** im leichten Unterschuss zugetropft. Anschließend wurde zu dieser Reaktionsmischung Sulfurylchlorid **22** zugegeben, sodass die Temperatur $0\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschritt. Nach Entfernen des entstandenen Lithiumchlorids sowie 80 % des Lösungsmittels unter Inertbedingungen, wurde das Produkt im Vakuum bei maximal $40\text{ }^\circ\text{C}$ Ölbadtemperatur überkondensiert. Bei diesem Schritt kam es häufig zu einer ungewünschten Polymerisation des Monomers **20**. Ursache hierfür könnte die Reinheit des Eduktes **23** sein, welches ein farbloser kristalliner Feststoff ist, häufig jedoch als gelber bis brauner Feststoff käuflich erworben wurde. Dementsprechend konnte nicht gewährleistet werden, dass Phosphortrichlorid **21** im Unterschuss eingesetzt wurde. Es konnte jedoch keine Abhilfe durch Verwendung des deutlich lagerstabileren Kalium-Analogons von $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ **23**, sprich $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, geschaffen werden, da keine Reaktion zum gewünschten Produkt **20** beobachtet werden konnte. Daraufhin wurde das $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ **23**, wie in Schema 4-2 dargelegt, *in situ* über das Hexamethyldisilazan **24** hergestellt, wobei das verwendete $\text{Toluol}_{\text{abs.}}$ und $n\text{-Hexan}_{\text{abs.}}$ entfernt und durch den anschließend verwendeten Diethylether_{abs.} ersetzt wurde.



Schema 4-2: *In situ* Darstellung des $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ **23** mittels einer Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan.

Allerdings konnte auch auf diese Weise die vorzeitige unkontrollierte Polymerisation des Monomers **20** bei der Aufarbeitung nicht vermieden werden, weshalb nach wie vor das $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ **23** von Sigma Aldrich verwendet wurde. Weiterhin konnte sehr häufig in den ^{31}P -NMR-Spektren neben dem aufgereinigten Monomer **20** (bei $\delta \sim -57\text{ ppm}$) das zyklische Trimer **18** bei einer chemischen Verschiebung von $\delta \sim +20\text{ ppm}$ vorgefunden werden. BLACKSTONE ET AL. berichten ebenfalls von der Entstehung des zyklischen Trimers bei der Polymerisation von **20**, wobei die Menge an zyklischem Trimer **18** über den Anteil an Cl^- -Ionen bei der Polymerisation bestimmt wird.^[225] Darüber hinaus konnten sie ebenso zeigen, dass das Cl^- -Ion dazu fähig ist, die Polymerisation von **20** zu initiieren, welches die unkontrollierte

Polymerisation bei der Aufarbeitung des Monomers erklären könnte. Trotz mehrfacher Aufreinigung des Monomers **20** konnten die Nebenprodukte, wenn diese entstanden, nicht vollständig abgetrennt werden. Es ist dementsprechend von enormer Wichtigkeit hoch reines $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ **23** zu verwenden und auf die exakte Dosierung von PCl_3 **21** und SO_2Cl_2 **22** zu achten, da somit die Entstehung des unerwünschten Nebenprodukts **18** vermieden werden kann. Das erhaltene Monomer **20** wurde anschließend über die von HONEYMAN ET AL. vorgeschlagene Methode mittels PCl_5 **19** initiiert und kationisch polymerisiert.^[158] In der Literatur wurde der Einfluss verschiedener Reaktionsparameter in der kationischen Polymerisation untersucht.^[150, 225, 227, 230] Die Polymerisation erfolgte in verschiedenen Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform, Chlorbenzol, Benzol, Toluol und Dioxan und bei verschiedenen Initiatorkonzentrationen.^[230] Diese Untersuchungen von ALLCOCK ET AL. ergaben, dass die Fortpflanzungsgeschwindigkeit in Toluol, Dioxan oder Benzol deutlich höher ist als in Dichlormethan oder Chloroform und die erhaltenen Polymere ein höheres Molekulargewicht und schmalere PDIs aufweisen und zudem noch reproduzierbare Ergebnisse liefern. Allerdings berichten ALLCOCK ET AL. ebenso von der Bildung von zyklischen Trimeren und Tetrameren, welche mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich ist die Reaktion stark von der Initiatorkonzentration abhängig, sodass die Polymerisation bei zu hohen oder zu niedrigen Konzentrationen nicht mehr kontrolliert werden kann. Für den Erhalt von hohen Molekulargewichten und schmalen PDIs liegt die optimale Initiatorkonzentration bei 0.002 M in Toluol.^[230] Basierend auf diesen Kenntnissen wurde die Polymerisation auch in dieser Arbeit in Toluol bei der genannten Initiatorkonzentration durchgeführt (vgl. Schema 4-3).



Schema 4-3: Kontrollierte kationische Polymerisation des Monomers **20**.

Die kationische Polymerisation wurde mehrfach auf diese Weise mit einem Monomer zu Initiator Verhältnis von 250:1 durchgeführt, wobei jeweils nach 42 Stunden Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz mittels ^{31}P -NMR-Messungen festgestellt werden konnte. Häufig wurde jedoch das zyklische Trimer **18** (^{31}P -Spektren bei $\delta \sim +20$ ppm) als Nebenprodukt erhalten, obwohl das eingesetzte Monomer **20** frei von zyklischen Verunreinigungen war. Aus diesem Grund wurde die Polymerisation auch in Dichlormethan durchgeführt, allerdings konnte die Bildung unerwünschter Nebenprodukte nur minimal reduziert werden. Die Reaktionsdauer betrug entgegen der Beschreibung in der Literatur auch hier 42 Stunden bis zur vollständigen Umsetzung des Monomers **20**. An dieser Stelle sei anzumerken, dass die Vorläuferpolymere **7** zügig weiter umgesetzt werden müssen, da die lebende kationische Polymerisation aktive Kettenenden beinhaltet, sodass eine makromolekulare Kondensation auftreten kann.^[227] Eine

Bestimmung der Molekulargewichte oder PDIs wurde nicht durchgeführt, da die reaktiven Vorläuferpolymere **7** direkt weiter umgesetzt wurden. Eine Charakterisierung der Vorläuferpolymere ist prinzipiell nicht möglich, da die reaktive Phosphor-Chlor-Bindung gegenüber Sauerstoff und Wasser nicht stabil ist. Zur Charakterisierung müsste das Vorläuferpolymer erst mit einem Nukleophil quantitativ umgesetzt werden. ALLCOCK ET AL. verwendeten hierzu meist $\text{NaOCH}_2\text{CF}_3$, wobei an dieser Stelle bereits anzumerken ist, dass es einer 100 %-igen Substitution aller Chloratome durch das Nukleophil bedarf, um eine korrekte Aussage bezüglich des Molekulargewichts und des PDIs treffen zu können. Die nicht substituierten Chloratome führen zu Sollbruchstellen im Polymer und würden somit die Analyse der Polymerisationsergebnisse verfälschen.^[230] Dieser Fakt soll darauf hinweisen, dass die durch ALLCOCK ET AL. publizierten Molekulargewichte und PDIs möglicherweise nicht den eigentlich erhaltenen entsprechen.

In der vorliegenden Arbeit und in von mir betreuten Arbeiten wurden die erhaltenen Vorläuferpolymere **7** mit verschiedenen Nukleophilen in einer makromolekularen Substitutionsreaktion umgesetzt. Hierbei wird der einzuführende Substituent in großem Überschuss eingesetzt, um eine möglichst vollständige Substitution der Chloratome zu erzielen. Eine Auswahl der synthetisierten Polymere ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

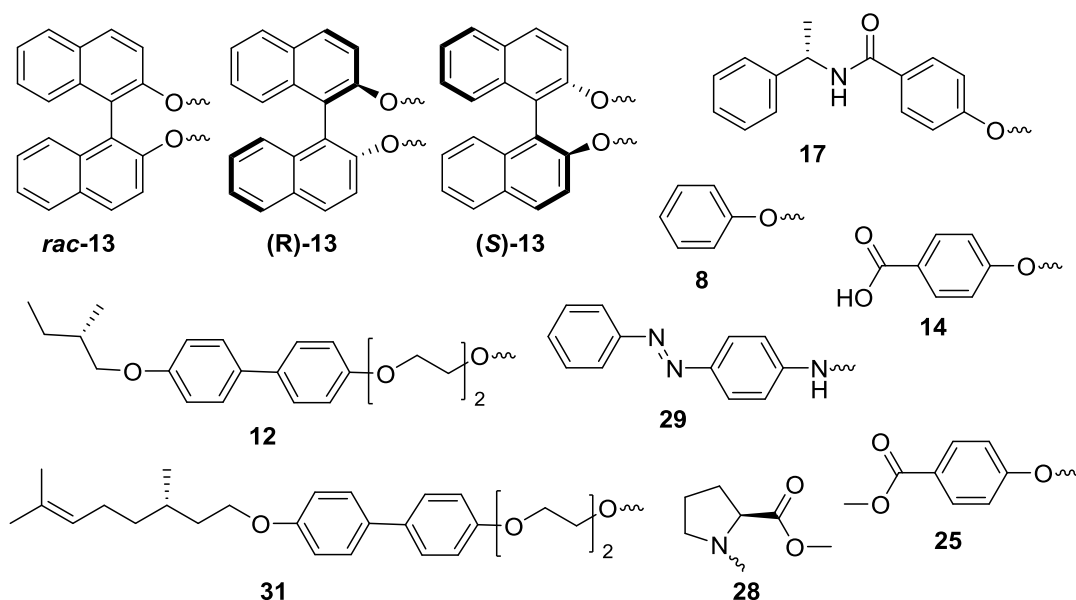
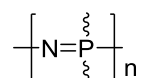


Abbildung 4-1: Auswahl einiger synthetisierter Polyphosphazene, welche im Rahmen dieser Arbeit und in von mir betreuten Arbeiten synthetisiert wurden.^[231-233]

Basierend auf der fehlenden Kontrolle über die Monomersynthese trat bei den anfänglich synthetisierten Polymeren sehr häufig Quervernetzung auf, sodass beispielsweise das mehrfach synthetisierte Poly(bisphenoxy)phosphazen **8** nie als lineares Polymer erhalten wurde. In den darauffolgenden Synthesen konnte die Quervernetzung zu einem gewissen Maß unterbunden

werden, dennoch trat die Bildung des nicht erwünschten Trimers auf. Ebenso sind häufig neben dem ^{31}P -NMR-Signal des gewünschten Produkts weitere Phosphorverbindungen im ^{31}P -NMR-Spektrum zu finden. So konnte beispielsweise bei der mehrfach durchgeführten Synthese des Poly(bis-4-hydroxymethylbenzoat)phosphazens **25** kein reproduzierbares Ergebnis auf Basis der ^{31}P -NMR-Spektren erhalten werden. Für Polymer **25-1** und **25-4** konnte jeweils ein Polymersignal im ^{31}P -NMR-Spektrum bei $\delta \sim -20.5$ ppm beobachtet werden, wohingegen die Polymere **25-2** und **25-4** insgesamt drei ^{31}P -NMR-Signale zeigen, welche im Bereich der chemischen Verschiebung der Polymere liegen (vgl. Tabelle 4-1). Diese zusätzlichen Signale sprechen für Fehlstellen im Polymer, welche durch eine unvollständige Substitution der Chlor-Atome bedingt sind. Bereits geringe Veränderungen in der Umgebung des Phosphoratoms führen zu einer Änderung der chemischen Verschiebung. So berichtete die Gruppe von CARRIEDO,^[234] dass durch ^{31}P -NMR-Messungen bei hohen Temperaturen von einem Copolyphosphazen bestehend aus *rac*-Binol und (*R*)-Binol unterschiedliche chemische Verschiebungen der Phosphorsignale für isotaktisches, heterotaktisches und ataktisches Polyphosphazen festgestellt werden können und sogar ein ^{31}P -NMR-Signal für die $\text{Ph}_3\text{P}=\text{N}$ -Endgruppe beobachtet werden kann.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse zur Synthese des Poly(bis-4-hydroxymethylbenzoat)phosphazens **25**.

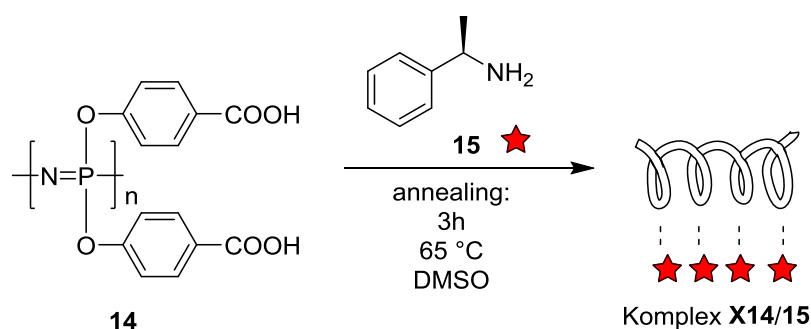
| Polymer | Reaktionsbedingungen | ^{31}P -NMR ^[b] | ^1H -NMR |
|----------------------------|-------------------------|--|---|
| 25-1 ^[a] | K_2CO_3 | $\delta \sim -20.2$ ppm (ca. 57%) $\delta \sim +7.9$ ppm (ca. 43 %) | scharfe ^1H -NMR-Signale im Aromatenbereich |
| 25-2 | Na-Alkoholat | $\delta \sim -20.8$ ppm (ca. 38%) $\delta \sim -20.1$ ppm (ca. 45 %) $\delta \sim -16.4$ ppm (ca. 14 %) $\delta \sim +7.9$ ppm (ca. 3 %) | breite und scharfe ^1H -NMR-Signale im Aromatenbereich |
| 25-3 | Na-Alkoholat | $\delta \sim -20.8$ ppm (ca. 35 %) $\delta \sim -20.1$ ppm (ca. 45 %) $\delta \sim -16.4$ ppm (ca. 16 %) $\delta \sim +7.9$ ppm (ca. 3 %) | breite und scharfe ^1H -NMR-Signale im Aromatenbereich |
| 25-4 | Na-Alkoholat | $\delta \sim -20.5$ ppm (100 %) | breite ^1H -NMR-Signale im Aromatenbereich |

[a] Polymer wurde nicht aufgereinigt, [b] ^{31}P -NMR-Spektren sind nicht quantitativ

Das beste Ergebnis wurde für Polymer **25-4** erhalten, da dieses keine Verunreinigungen durch das entsprechende Trimer zeigt und auf Grund nur eines ^{31}P -NMR-Signals ein homogenes Polymer vorliegen muss. Die mittels GPC bestimmte Polymerkettenlänge beträgt $M_w = 2.46 \cdot 10^4$ g/mol. Es erfolgte die Präparation einer flüssigkristallinen Probe, welche im typischen Konzentrationsbereich für LC-Phase lag (40 % (w/w) von Polyphosphazen **25-4** in

C₆D₆). Allerdings konnte zwischen 300 K und 340 K mittels ²H-NMR-Messungen keine Anisotropie festgestellt werden.

Poly(bis-4-hydroxymethylbenzoat)phosphazene **25-2** bzw. **25-3** wurde in einer makromolekularen Modifikationsreaktion zu Poly(bis-4-hydroxybenzoesäure)phosphazenen **14** hydrolysiert, um die von der Gruppe von YASHIMA^[138-139] postulierte Induktion der Helizität des achiralen Polyphosphazens **14** zu überprüfen (vgl. Schema 4-4). Wie bereits in Abschnitt 2.3 erwähnt, soll das Polymer **14** durch Zugabe des chiralen Amins **15** eine helikale Überstruktur ausbilden. Zur Realisierung einer helikalen Überstruktur der Polyphosphazene wurden zwei verschiedene Methoden angewandt, zum einen die Entschützung von **25** unter Verwendung von NaOH in Anlehnung an eine Synthesevorschrift nach RAMAIAH^[235] und zum anderen die Entschützung nach ALLCOCK ET AL.^[236] mittels Kalium-*tert*-butylat. Hierzu werden entsprechend der Entschüttungsmethode entweder NaOH oder Kalium-*tert*-butylat in Anwesenheit von Wasser in THF vorgelegt und Polymer **25** gelöst in THF langsam hinzuge tropft und 40 Stunden gerührt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Dialyse, jedoch konnte keine vollständige Entfernung des entsprechenden Trimers (circa 5 % vorhanden) erzielt werden. Im ¹H-NMR-Spektrum des Produkts **14** ist kein Methylgruppensignal bei $\delta = 3.83$ ppm, sondern das Signal der freien OH-Gruppe bei $\delta = 8.44$ ppm vorhanden, wodurch die Bildung des gewünschten Produkts **14** bestätigt wird. Im ³¹P-NMR-Spektrum ist ohne Phosphor-Referenz kein Unterschied in der chemischen Verschiebung zwischen Edukt **25** und Produkt **14** festzustellen. Beide Entschüttungsmethoden lieferten vergleichbare Ergebnisse, wobei die Ausbeuten von etwa 20 % eher gering sind. Das Polyphosphazen **14** wurde anschließend CD-spektroskopisch untersucht. Hierzu werden die CD-Spektren des reinen, achiralen **14** in Methanol sowie des reinen chiralen (*S*)- α -Methylbenzylamins **15** in Methanol mit dem des Komplexes aus **14** und (*S*)-**15** verglichen.



Schema 4-4: Prinzip der „chiral induction“: Das achirale Polymer **14** bildet durch Zugabe des chiralen (*S*)-Amins **15** eine einhändig-helikale Struktur aus.

Der Komplex wurde hergestellt, indem das achirale Polyphosphazen **14** für 3 h bei 65 °C in Anwesenheit von (*S*)- α -Methylbenzylamin **15** in DMSO annealt wurde. Das DMSO wurde im Hochvakuum entfernt und der Komplex in Methanol aufgenommen. Die CD-Spektren sind in der folgenden Abbildung gezeigt. Das achirale Polyphosphazen **14** zeigt keinen Cotton-Effekt (schwarz), wohingegen der Cotton-Effekt für den Komplex (blau) 100-fach größer ist als der des reinen chiralen Amins (rot), sodass eine Helixinduktion verifiziert werden konnte.

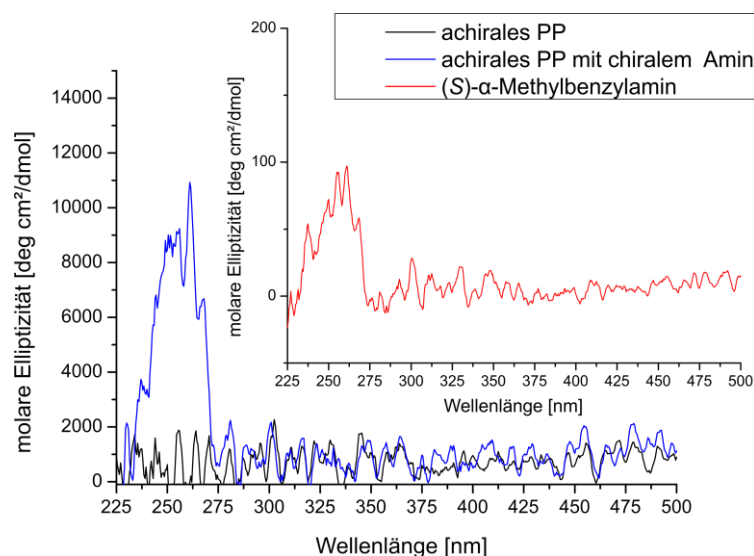
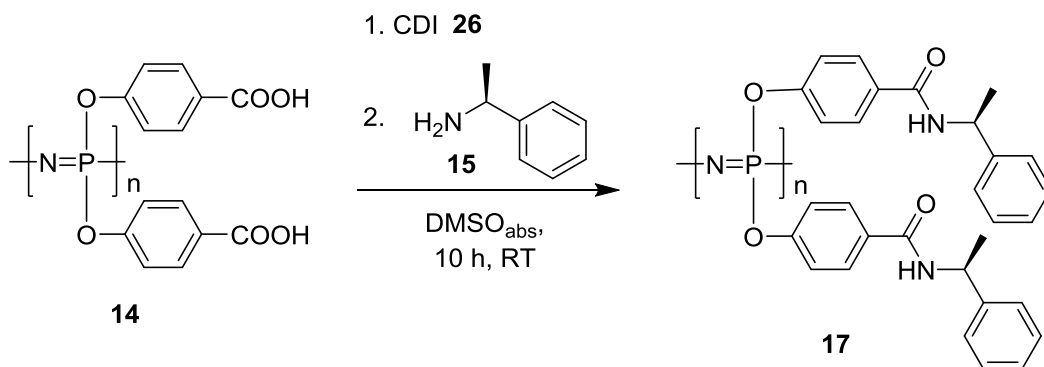


Abbildung 4-2: CD-spektroskopische Untersuchung der von YASHIMA ET AL. beobachteten Induktion der Helizität des achiralen Polyphosphazens **14** unter Anwesenheit des chiralen (*S*)- α -Methylbenzylamins **15**. Das achirale Polyphosphazen **14** zeigt keinen Cotton-Effekt (schwarz), wohingegen der Cotton-Effekt für den Komplex (blau) 100-fach größer ist als der des reinen chiralen Amins (rot), sodass eine Helixinduktion verifiziert werden konnte.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass prinzipiell eine helikale Konformation der Polyphosphazene möglich ist. Daraufhin erfolgte der Versuch, das chirale Amin über eine kovalente Bindung an das Polyphosphazenen anzubringen, um Polyphosphazenen **17** zu erhalten. Hierzu wurden zwei Ansätze verfolgt, zum einen über die makromolekulare Amidkupplung des Polyphosphazens **14** mittels Carbonyldiimidazol (CDI) **26** (vgl. Schema 4-5) und zum anderen über die direkte makromolekulare Substitution an dem Vorläuferpolymer Polydichlorphosphazenen **7**. Im ersten Ansatz wurde das Polyphosphazenen **14** in DMSO gelöst vorlegt, mit CDI versetzt und für eine Stunde gerührt. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe von (*S*)- α -Methylbenzylamin **15** und es wurde über Nacht gerührt.

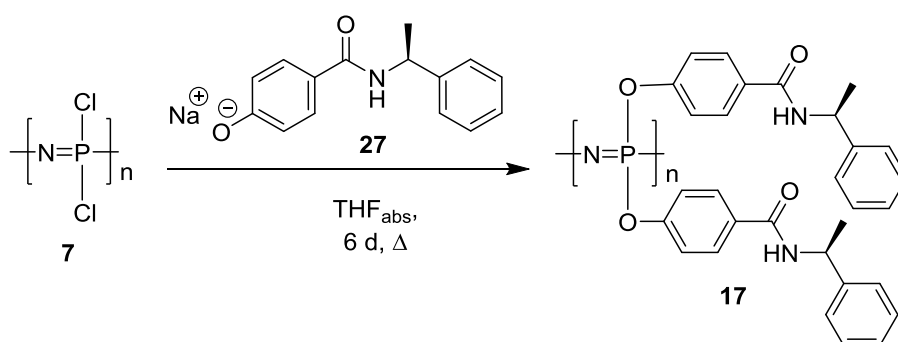


Schema 4-5: Darstellung des Polyphosphazens **17** über eine makromolekulare Amidkupplung am Polymer **14** mittels CDI **26**.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte im Vergleich zu dem Edukt-Spektrum ein neues breites Methylgruppen-Signal bei $\delta = 1.32$ ppm, ein breites Signal bei $\delta = 5.0$ ppm, welches dem Proton am stereogenen Zentrum zugeordnet werden kann, sowie ein breites NH-Signal bei $\delta = 8.5$ ppm.

Allerdings waren zu einem geringen Anteil auch scharfe Signale des (*S*)- α -Methylbenzylamin **15** zu beobachten. Das ^{31}P -NMR-Spektrum zeigte ein gegenüber dem Edukt unverändertes sehr breites Signal bei $\delta \sim -20$ ppm, was jedoch nicht überrascht, da die Modifikation sieben Bindungen entfernt vom Phosphor erfolgte, sodass dieser keine Veränderung der elektronischen Umgebung erfährt. Erfreulicherweise war kein Signal des entsprechenden Trimers vorhanden, sodass lediglich eine Verunreinigung durch das Amin **15** vorlag. Eine weitere Aufreinigung oder Analytik war auf Grund der geringen Probenmenge nicht möglich.

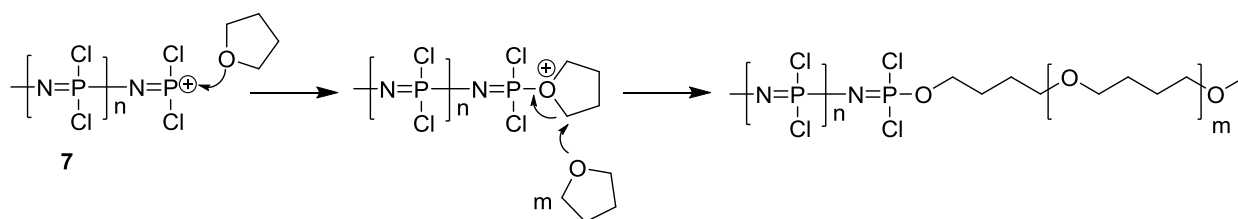
In der Synthesvariante über das Vorläuferpolymer Polydichlorphosphazen **7** wurde die anzubringende Seitenkette in das entsprechende Natriumalkoholat **27** überführt, das Polydichlorphosphazen **7** hinzugegeben und für sechs Tage zum Rückfluss erhitzt (Vgl. Schema 4-6).



Schema 4-6: Synthese des Polyphosphazens **17** über das Vorläuferpolymer **7**.

Das ^{31}P -NMR-Spektrum zeigte, dass neben dem gewünschten Polyphosphazen **17** ($\delta \sim -20.0$ ppm) auch das entsprechende zyklische Trimer ($\delta = +9.0$ ppm) vorlag. Das Produkt war kaum löslich, welches eine Aufreinigung erschwerte. Lediglich in einem Gemisch aus Chloroform und Trifluoressigsäure ließ sich das Produkt lösen, jedoch löste sich darin auch das zyklische Trimer. Weiterhin zeigte die Elementaranalyse ebenso Verunreinigungen durch die freie Seitenkette (vgl. Abschnitt 6.2.12). Auf Grund der starken Verunreinigungen und der schlechten Löslichkeit wurde auf eine Überprüfung auf Flüssigkristallinität verzichtet.

Die makromolekulare nukleophile Substitution über die Aminfunktionalität wurde ebenso durchgeführt und zum einen das literaturbekannte Polyphosphazen **28**^[237] und zum anderen das literaturunbekannte Polyphosphazen **29** synthetisiert (vgl. Abbildung 4-3). Die Darstellung erfolgte unter Zuhilfenahme von Triethylamin (TEA), welches als Hydrochlorid-Akzeptor dienen soll, sodass eine unvollständige Substitutionsreaktion vermieden wird.^[238] In der Literatur^[237] wird bei der Synthese von **28** das Polydichlorphosphazen **7** in THF gelöst und dann zu der Prolinmethylester-Triethylamin-Lösung in THF zugetropft. Interessanterweise konnte beobachtet werden, dass das Lösen des Polydichlorphosphazens **7** in THF zur Polymerisation des THFs führte und Polytetrahydrofuran erhalten wurde.^[231] CARRIEDO ET AL. machten ähnliche Erfahrungen und postulieren, dass die aktive Polydichlorphosphazen-Spezies die ringöffnende Polymerisation sauer katalysiert (vgl. Schema 4-7).^[239]



Schema 4-7: Der von CARRIEDO ET AL. postulierte Mechanismus zur Polydichlorophosphazenen **7** initiierten ROP von THF.^[239]

Auf Grund dessen wurde zur Darstellung von **28** und **29** die Synthesevorschrift aus der Literatur modifiziert und nie das reine Polydichlorophosphazenen mit reinem THF zusammengegeben. Die Polymerisationslösung von Polydichlorophosphazenen **7** in DCM wurde eingengt und dann erst zu dem durch TEA basisch gestellten THF gegeben. Für beide Amin-substituierten Polyphosphazene wurden mit circa 20 Wiederholungseinheiten nur sehr kurze „polymere“ Ketten erhalten. Das Poly(bisprolinmethylester)phosphazenen **28** zeigte trotz der kurzen Ketten eine Erhöhung des optischen Drehwerts von $[\alpha] = -165 \text{ mL/g}\cdot\text{dm}$ im Vergleich zu dem reinen Prolinmethylester mit $[\alpha] = -42 \text{ mL/g}\cdot\text{dm}$. Die chemische Verschiebung des ^{31}P -NMR-Signals mit $\delta \sim -12.5 \text{ ppm}$ sowie die chemischen Verschiebungen der breiten Signale im ^1H -NMR-Spektrum stimmen mit denen aus der Literatur berichteten überein.^[163, 231] Eine flüssigkristalline Phase konnte für Polyphosphazenen **28** jedoch nicht festgestellt werden.

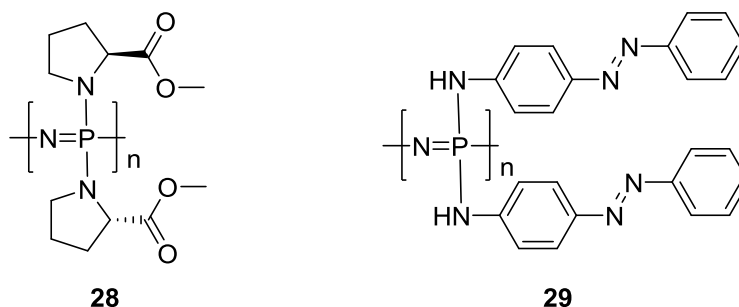
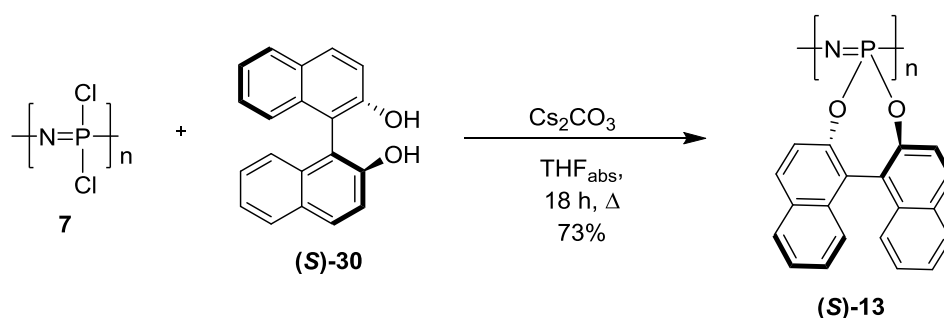


Abbildung 4-3: Struktur der Amin-substituierten Polyphosphazene **28** (sekundäres Amin) und **29** (primäres Amin).

Die Synthese des Polyazophosphazens **29** zeigt die Schwierigkeit der vollständigen makromolekularen Substitution aller Chloratome durch den entsprechenden Substituenten. Generell ist die Reaktivität der Substitutionsreaktion mit primären Aminen auf Grund einer geringeren sterischen Hinderung höher im Vergleich zu sekundären Aminen.^[163] Weiterhin wurde durch theoretische Studien zur Reaktivität von *p*-Aminophenol an Polydichlorophosphazenen festgestellt, dass der Energiebedarf der Substitution über die Amin-Funktionalität deutlich geringer ist als über die Alkoholfunktionalität.^[240] Dementsprechend sollte die Substitutionsreaktion für Azoanilin zum Polyphosphazenen **29** zu einer vollständigen Substitution aller Chloratome führen. Stattdessen wird ein sehr geringer Substitutionsgrad beobachtet, was vermutlich auf den sterischen Anspruch des Azoanilins zurückzuführen ist. Das ^{31}P -NMR-Spektrum zeigt nicht, wie zu erwarten wäre, ein Signal zwischen $\delta \sim +5 \text{ ppm}$ und $\delta \sim +20 \text{ ppm}$, sondern ein breites Signal bei $\delta \sim 0 \text{ ppm}$, welches P-OH-Gruppen zugeordnet werden kann. Die Elementaranalyse

sowie die IR-Spektren (siehe Abschnitt 6.2.11) bestätigen diese Vermutung, sodass ein Großteil an Chloratomen nicht durch die Seitenkette ersetzt wurde. Folglich ist der sterische Anspruch des Substituenten ein sehr wichtiger Punkt bei der Synthese der Polyphosphazene.

Die Synthese des von CARRIEDO ET AL. postulierten helikalen Poly(binaphthoxy)phosphazens **13** könnte bezüglich des sterischen Anspruchs eine Herausforderung darstellen (vgl. Schema 4-8). Andererseits wird die Substitution des benachbarten Chlors auf Grund der räumlichen Nähe der zweiten OH-Gruppe des Binols **30** begünstigt, sobald eine OH-Gruppe des Binols **30** an das Polymerrückgrat angebracht ist (intramolekulare Substitution). Die Synthese des Poly(binaphthoxy)phosphazens **13** erfolgte in der vorliegenden Arbeit zum einen über die Synthese des entsprechenden Natriumalkoholats des Binols **30** und zum anderen über die mildere Variante unter Verwendung von Cäsiumcarbonat in THF oder Aceton. Die Reaktionsbedingungen wurden in Anlehnung an die Literatur^[135, 137, 240-243] am *rac*-Binol **30** getestet, wobei jede Variante zweimal durchgeführt wurde. Die schlechtesten Ergebnisse lieferte die Reaktion in Aceton unter Verwendung von Cäsiumcarbonat. Die Reaktion über das Natriumsalz des Binols sowie unter Verwendung von Cäsiumcarbonat in THF lieferten vergleichbare Ergebnisse. Hierbei musste jedoch erst die Erkenntnis gemacht werden, dass je nach Kettenlänge kein Signal im ³¹P-NMR-Spektrum zu sehen ist. YASHIMA ET AL. und CARRIEDO ET AL. machten ähnliche Beobachtungen, wobei durch NMR-Messungen bei hohen Temperaturen (100 °C) die Signalintensität minimal erhöht werden kann, sich aber nicht signifikant vom Rauschen im Spektrum abhebt.^[137-138, 241] Nachdem verschiedene Reaktionsbedingungen mit *rac*-Binol **30** untersucht wurden und das Ziel die Synthese einhändig helikal-chiraler Polymere ist, erfolgte die Darstellung von (*R*)- und (*S*)-**13** mittels Cäsiumcarbonat in THF (vgl. Schema 4-8). Das benötigte (*S*)- und (*R*)-Binol **30** wurde eigens über eine Racematspaltung mittels (*S*)-Prolin dargestellt.^[244] Hierbei wird selektiv das (*S*) Binol **30** ausgefällt und weist mit 89 %ee eine höhere Enantiomerenreinheit auf als das (*R*)-Binol **30** (85 % ee). Diese Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler HPLC bestimmt wurde.



Schema 4-8: Darstellung des chiralen (*S*)-Poly(binaphthoxy)phosphazens **13** in Anlehnung an die Literatur.^[243]

Die erhaltenen Polymere zeigten, wie in der Literatur^[137-138, 241] beschrieben, keine ³¹P-NMR-Signale bei 300 K, jedoch sind im ¹H-NMR-Spektrum breite Signale im Aromatenbereich zu sehen. Allerdings sind selbst nach fünfmaligem Fällern und intensiver Trocknung Verun-

reinigungen an Binol und Lösungsmittel zu beobachten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Polymer eine schlechte Löslichkeit aufweist und die „Polymerlösungen“ immer leicht trüb waren, sodass die Aufreinigung nur mäßige Ergebnisse lieferte. Die Ergebnisse der Elementaranalyse (siehe Abschnitt 6.2.9 und 6.2.10) zeigen eine sehr gute Übereinstimmung der berechneten und experimentellen Werte. Da das Trimer die gleichen C:N:H-Verhältnisse besitzt wie das Polymer, kann mittels Elementaranalyse keine Aussage über den Anteil an Trimer getroffen werden. Die Polymere wurden weiterhin mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) auf ihre Kettenlänge untersucht. Die Molekulargewichte liegen mit $M_w = 1.48 \cdot 10^5$ g/mol (PDI = 1.1) für (S)-**13** und mit $M_w = 2.25 \cdot 10^5$ g/mol (PDI = 1.4) für (R)-**13** in dem Bereich wie von der Gruppe von CARRIEDO beschrieben.^[137, 234] Es konnten minimale Verunreinigungen an freiem Binol festgestellt werden, jedoch lag keine Verunreinigung durch das Trimer vor. Zur Überprüfung, ob eine helikale Überstruktur bei den Polymeren vorhanden ist, wurden diese CD-spektroskopisch in THF untersucht.

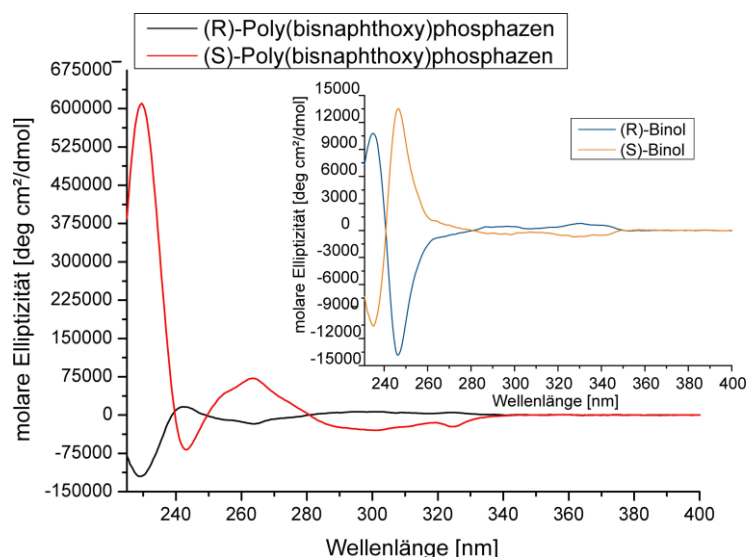


Abbildung 4-4: CD-Spektrum des synthetisierten (R)-Poly(bisnaphthoxy)phosphazens **13** (schwarz) und des (S)-Poly(bisnaphthoxy)phosphazens **13** (rot) mit dem durch die Racematspaltung erhaltenen (R) und (S)-Binol im Vergleich zu dem kommerziell erworbenen reinen (R)-Binol (blau) sowie (S)-Binol (orange) in THF.

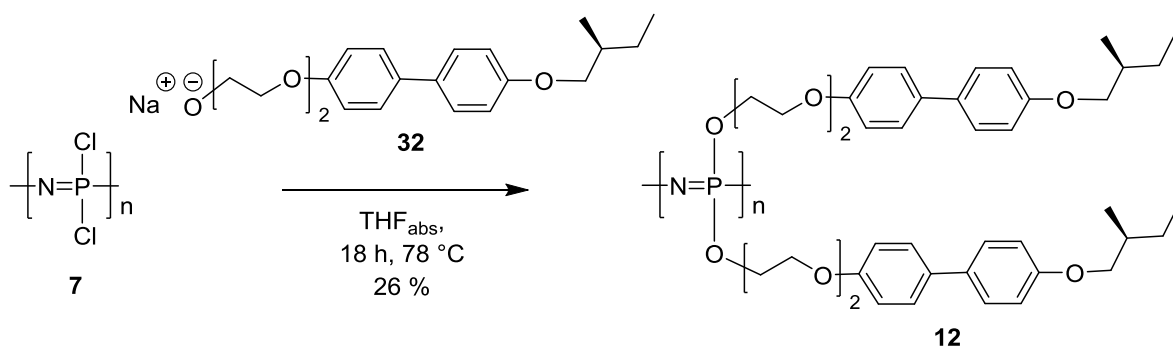
Die Gruppe von CARRIEDO konnte bisher allerdings weder die helikale Struktur noch die *random-coil*-Struktur der optisch aktiven chiralen (R)- beziehungsweise (S)-Poly(bisnaphthoxy)-phosphazene **13** bestätigen oder ausschließen.^[234, 242-243, 245] Die CD-spektroskopischen Untersuchungen durch CARRIEDO ET AL. wurden in Acetonitril durchgeführt und zeigten für das (R)- beziehungsweise (S)-Binol **30** die gleichen Cotton-Effekte wie in Abbildung 4-4 dargestellt. Allerdings wurden für das (R)- beziehungsweise (S)-Poly(bisnaphthoxy)phosphazene **13** von der Gruppe um CARRIEDO entgegengesetzte und deutlich geringere Cotton-Effekte zu den in den Abbildung 4-4 dargestellten erhalten. Dies könnte auf die Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel zurückzuführen sein. Basierend auf den CD-Spektren kann jedoch keine klare Aussage über die helikale Überstruktur getroffen werden. Für das reine (S)-Binol **30** wird, wie in

der Literatur^[137, 246] berichtet, bei 230 nm ein negativer Cotton-Effekt beobachtet, welcher das gleiche Vorzeichen besitzt, wie durch optische Rotationsdispersions (ORD)-Spektroskopie in der Literatur bestimmt wurde.^[247-249] Da das (S)-Poly(binaphthoxy)phosphazen **13** beim Cotton-Effekt das gleiche Vorzeichen aufweist wie das reine (S)-Binol und 40-fach intensiver ist, könnte vermutet werden, dass eine helikale Überstruktur vorliegt. Für Polypeptide gibt es eine Vielzahl an CD-spektroskopischen Untersuchungen, welche zeigen, dass die *random-coil*-Konformation ein entgegengesetztes Vorzeichen und einen deutlich geringeren Cotton-Effekt zeigt im Vergleich zur α -Helix.^[250-251] So könnte geschlussfolgert werden, dass in Acetonitril eine *randcom-coil*-Konformation vorliegt, da die Gruppe von CARRIEDO in Acetonitril ein anderes Vorzeichen des Cotton-Effekts erhielten und die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen CD-Spektren in THF eine α -helikale Überstruktur vermuten lassen.

Für das *rac*-Poly(binaphthoxy)phosphazen **13** in NMP konnte die Gruppe von CARRIEDO bei einer Konzentration von 42 % (w/w) eine anisotrope Phase erhalten, welche sie durch optische Betrachtung der Phase durch zwei gekreuzte Polarisationsfilter als nematisch bestimmt haben wollen.^[135] Daher wurde versucht von (R)- und (S)-Poly(binaphthoxy)phosphazen **13** LLC-Phasen in NMP sowie in deuteriertem Chloroform zu präparieren. Bei der Phasenpräparation von 42 % (w/w) (S)-Poly(binaphthoxy)phosphazen **13** in NMP konnte zunächst keine optische Doppelbrechung und damit keine Anisotropie beobachtet werden. Diese Probe wurde über Nacht unterhalb des Spektrometers angebracht, sodass die Probe dem Magnetfeld ausgesetzt war und sich ausrichten konnte. Anschließend Messungen zeigten jedoch keinerlei Anisotropie, sondern lediglich stark verbreiterte Signale im ¹H-NMR- und im CLeanInPhase(CLIP)^[252]-HSQC-Spektrum. Es wurden auch RDCs von NMP als Analyt bestimmt, allerdings liegen diese im Rahmen der Mess- und Auswertungsgenauigkeit von circa 0.1 Hz. Somit konnte keine LLC-Phase für (S)-Poly(binaphthoxy)phosphazen **13** in NMP festgestellt werden. Weiterhin wurde versucht, LLC-Phasen von (R)- und (S)-Poly(binaphthoxy)phosphazen **13** in dem helikogenen Lösungsmittel Chloroform zu präparieren, allerdings konnten nur Konzentrationen von 25 % (w/w) angesetzt werden, weil darüber hinaus die Löslichkeitsgrenze erreicht war. Es konnte auch hier keine Doppelbrechung beobachtet werden. Ebenso konnte nach über 24 h im Magnetfeld mittels NMR-Spektroskopie keinerlei Anisotropie festgestellt werden. Hierbei wurde sowohl die Temperatur als auch die Konzentration geändert, allerdings lag lediglich ein sehr breites ²H-NMR-Signal des Chloroforms vor. Es ist unklar, weshalb keine LLC-Phase erhalten werden konnte. Die Polymerkettenlänge liegt in einem Bereich, in dem für andere helikale Polymere, wie beispielsweise PBLG, bereits Flüssigkristallinität beobachtet wurde.^[45]

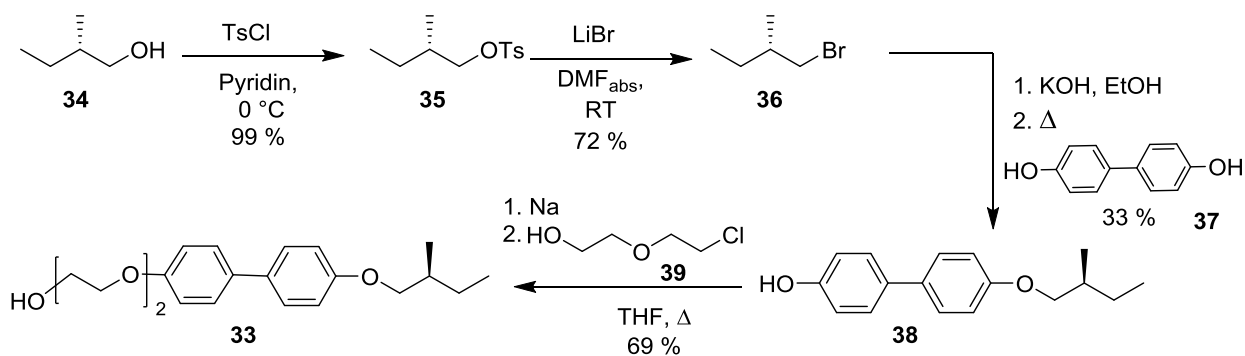
Zur Realisierung der Flüssigkristallinität bei Polyphosphazenen wurde auf Grund der bisherigen Ergebnisse im Rahmen von mir betreuten Arbeiten eine neue Strategie verfolgt.^[232-233] Hierbei sollte durch den Einbau eines chiralen Mesogens in die Seitenkette ein flüssigkristallines Verhalten induziert werden. Die von ALLCOCK ET AL.^[134] dargestellten mesogen-basierten Polyphosphazene zeigten thermotrope flüssigkristalline Eigenschaften. Inwiefern diese

womöglich auch als lytrope Flüssigkristalle fungieren könnten, galt es zu untersuchen. Es wurden die Polyphosphazene **12** und **31** in Anlehnung an ALLCOCK wie in Schema 4-9 am Beispiel von **12** dargestellt, synthetisiert. An dieser Stelle sei anzumerken, dass JEZIOROWSKI im Rahmen dieser Arbeit feststellte, dass die Diethylenoxid-Spacereinheit essentiell ist, da die direkte Anbringung des Biphenyls auf Grund der Größe des anzubringenden Rests kein homogensubstituiertes Polymer liefert.^[232]



Schema 4-9: Darstellung des Seitenketten-mesogen basierten Polyphosphazens **12** über makromolekulare Substitution am Vorläuferpolymer **7** unter Verwendung des Natriumalkoholats **32** in 26 %-iger Ausbeute bezogen auf das Monomer **20**.^[232-233]

Die Syntheseroute des hierfür benötigten Mesogens **33** erfolgte wie in Schema 4-10 dargestellt, in Anlehnung an die Literatur.^[134, 253] Die Ausbeute des letzten Syntheseschritts zum chiralen Produkt **33** konnte gegenüber der Literatur optimiert werden.^[232-233]



Schema 4-10: Syntheseroute zum chiralen Mesogen **33** in Anlehnung an die Literatur, wobei der letzte Syntheseschritt zum Produkt optimiert und die Ausbeute somit gesteigert wurde.^[134, 253]

Das kommerziell erhältliche (*S*)-2-Methylbutanol **34** wurde über den tosylierten Alkohol **35** in (*S*)-2-Methylbutylbromid **36** überführt und aufgereinigt. Anschließend wurde 4,4'-Dihydroxybiphenyl **37** unter Verwendung von KOH deprotoniert und das (*S*)-2-Methylbutylbromid **36** hinzugegotft. Da dies eine statistische Reaktion ist, wurde das monoveretherte Produkt **38**, das diveretherte Nebenprodukt sowie das unveretherte Edukt **37** erhalten. Die Produktmischung wurde vor der weiteren Umsetzung säulenchromatographisch aufgereinigt. Die anschließende Veretherung zum Produkt **33** konnte optimiert werden, indem **38** mit elementarem Natrium

über Nacht refluxiert wurde und dann mit 2-(2-Chlorethoxy)ethanol **39** versetzt, erneut über Nacht refluxiert und zuletzt säulenchromatographisch aufgereinigt wurde. Das in der makromolekularen Substitution verwendete Alkoholat **32** in Schema 4-9 wurde durch Refluxieren von **33** mit elementarem Natrium erhalten. Die Synthese zum entsprechenden Polyphosphazen **12** wurde insgesamt fünfmal durchgeführt^[232-233] und es wurden fünf Polymere mit unterschiedlichen Eigenschaften erhalten, obwohl die Durchführung die Gleiche war. Es gab jedoch Unterschiede bei den eingesetzten Polydichlorphosphazen **7**, welche aus vier verschiedenen Polymerisationsansätzen stammten. Hierbei variierte vor allem der Anteil an Verunreinigung durch Trimer im Polydichlorphosphazen **7**.

Eine Übersicht der der Eigenschaften der entsprechenden Polymere ist in folgender Tabelle 4-2 gegeben.

Tabelle 4-2: Übersicht der Eigenschaften der verschiedenen Polymerchargen des Polymers **12**.

| Polymer | Trimer 18 anteil ^[a] | Farbe | $\delta^{31}\text{P}$ von 12 [ppm] | Trimeranteil im Produkt ^[b] | Molekular- gewicht [g/mol] | Elementar- Analyse ^[c] |
|-------------|---|----------|--|---|--|--------------------------------------|
| 12-1 | ca. 2 % | rot | $\delta \sim -14 - +7$ | ca. 0 | $M_w = 7.0 \cdot 10^4$ $M_n = 3.0 \cdot 10^3$ | N: 4.34 C: 51.75 H: 6.58 |
| 12-2 | < 1 % | gelblich | $\delta \sim -14 - +7$ | ca. 0 | $M_w = 1.2 \cdot 10^5$ $M_n = 6.5 \cdot 10^3$ | N: 2.72 C: 63.19 H: 6.98 |
| 12-3 | ca. 3 % | gelblich | $\delta \sim -9.5$ | < 1 % ^[d] | $M_w = 7.5 \cdot 10^5$ $M_n = 6.7 \cdot 10^2$ | N: 2.04 C: 66.93 H: 7.17 |
| 12-4 | ca. 12 % | gelblich | kein Signal | ca. 0 | $M_w = 2.2 \cdot 10^5$ $M_n = 4.5 \cdot 10^4$ | N: 1.07 C: 66.86 H: 7.70 |
| 12-5 | ca. 0 % | farblos | $\delta \sim -9.5$ | ca. 27 % | $M_w = 1.5 \cdot 10^{3[e]}$ $M_n = 1.9 \cdot 10^{3[e]}$ | N: 2.04 C: 67.48 H: 7.30 |

[a] mittels ^{31}P -NMR abgeschätzter Anteil an Trimer im eingesetzten Vorläuferpolymer **7** bei $\delta(^{31}\text{P}) \sim +20$ ppm (nicht quantitativ); [b] mittels ^{31}P -NMR abgeschätzter Anteil an substituiertem Trimer im Produkt **12** bei $\delta(^{31}\text{P}) \sim +16.5$ ppm (nicht quantitativ); [c] berechnet: N: 1.91, C: 68.93, H: 7.44 [d] Der Anteil an Trimer konnte mittels Dialyse in THF von ca. 5 % auf unter 1 % reduziert werden. [e] Polymer ließ sich nicht vollständig in THF lösen, sodass die Werte nicht repräsentativ sind.

Zunächst sind Unterschiede in der Farbe des erhaltenen Produkts **12** sowie in den ^{31}P -NMR-Spektren zu erkennen. Die Polymere **12-1** und **12-2** zeigen trotz der unterschiedlichen optischen Eindrücke ein sehr ähnliches ^{31}P -NMR-Spektrum, welches ein sehr breites Signal zwischen $\delta \sim -14$ ppm und $\delta \sim +7$ ppm zeigt. Die in THF (mit 0.1 % (w/w) Tetrabutylammoniumbromid (TBAB)) ermittelten Molekulargewichte zeigen zum einen ähnliche Molekulargewichte und zum anderen eine breite Molekulargewichtsverteilung (Verhältnis M_w/M_n). Dies ist auf die Heterogenität der Proben zurückzuführen, da diese teilweise zyklisches Trimer oder freie Seitenketten beinhalten, welche sich schwer abtrennen lassen.

Die Elementaranalyse der fünf Polymere fällt sehr unterschiedlich aus. In Polymer **12-1** ist der Stickstoffanteil doppelt so hoch wie erwartet, weshalb hier ein hoher Quervernetzungsanteil

vorliegen muss, wohingegen in Polymer **12-2** der Anteil an Quervernetzung etwas geringer ausfällt. Eine Quervernetzung würde auch die sehr breiten Signale im ^{31}P -NMR-Spektrum erklären. Polymer **12-3** und Polymer **12-5** zeigen sehr ähnliche Ergebnisse in der Elementaranalyse, welche ebenfalls gut mit den berechneten C:N:H-Anteilen übereinstimmen. Das ^{31}P -NMR-Spektrum bestätigt, dass in diesen beiden Polymeren Verunreinigungen durch das zyklische Trimer vorliegen. Das substituierte zyklische Trimer weist in der Elementaranalyse die gleichen C:N:H-Anteile wie das Polymer auf, weshalb mittels Elementaranalyse keine Aussage über die Beschaffenheit der Polymere getroffen werden kann. Polymer **12-3** und Polymer **12-5** zeigen neben dem ^{31}P -NMR-Signal der Verunreinigung durch das zyklische Trimer auch das für das Polymer **12** erwartete Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta \sim -9.5$ ppm. Die Elementaranalyse des Polymers **12-4** zeigt eine starke Verunreinigung durch die unsubstituierte mesogene Seitenkette auf, welches auch durch scharfe Signale im ^1H -NMR-Spektrum bestätigt werden kann.

Alle erhaltenen Polymere **12-1** bis **12-5** wurden in verschiedenen Lösungsmitteln auf Flüssigkristallinität überprüft (vgl. Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der in verschiedenen Lösungsmitteln präparierten LLC-Phasen aus den Polymeren **12-1** bis **12-5**

| Polymer | Lösungsmittel | Doppelbrechung | Δv_Q |
|-------------|---------------|-----------------------|----------------------------|
| 12-1 | Toluol | Nein | nicht geprüft |
| | Chloroform | Nein | nicht geprüft |
| | THF | Nein | nicht geprüft |
| 12-2 | Toluol | Ja (20 - 26 % (w/w)) | 4.5 Hz (315 K, 20 % (w/w)) |
| | Chloroform | Nein | nicht geprüft |
| 12-3 | Benzol | Ja (7 - 20 % (w/w)) | keine |
| | Toluol | Ja (7 - 20 % (w/w)) | keine |
| | Chloroform | Ja (30 % (w/w)) | keine |
| | THF | Ja (5 - 15 % (w/w)) | nicht geprüft |
| 12-4 | Toluol | Nein (4 - 40 % (w/w)) | 2.0 Hz (330 K, 30 % (w/w)) |
| 12-5 | Toluol | Ja (5 - 30 % (w/w)) | keine |

Der Test auf Flüssigkristallinität erfolgte in deuteriertem Toluol, Chloroform, Benzol und THF. Hierzu wurde das entsprechende Polymer in einem 5 mm NMR-Röhrchen eingewogen und mit dem jeweiligen Lösungsmittel versetzt. Ferner wurden die Proben soweit verdünnt, bis schließlich keine Doppelbrechung mehr zu beobachten war. Das stark quervernetzte Polymer **12-1** zeigte weder in Chloroform, noch Toluol oder THF doppelbrechende Eigenschaften. Für Polymer **12-2** hingegen, welches zwar ebenso eine Quervernetzung aufzeigte, jedoch zu einem geringeren Anteil als in Polymer **12-1**, konnte zwischen zwei gekreuzten Polarisationsfiltern bei 20 % - 26 % (w/w) in deuteriertem Toluol eine flüssigkristalline Phase

beobachtet werden. Diese Anisotropie wurde mittels ^2H -NMR-Spektroskopie überprüft und es konnte ab 315 K eine Quadrupolaufspaltung des Toluol-Signals festgestellt werden (vgl. Abbildung 4-5).

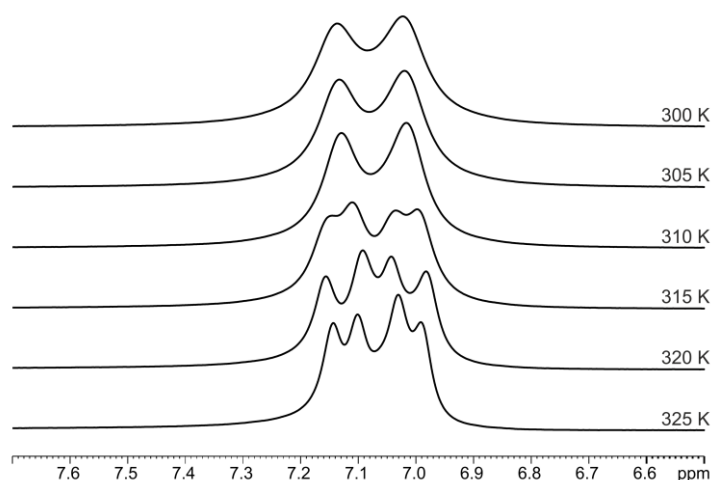


Abbildung 4-5: ^2H -NMR-Spektren einer LLC-Phase von Polymer **12-2** mit 26.3 % (w/w) in Toluol bei 300 K bis 325 K, wobei ab 315 K eine Quadrupolaufspaltung des Toluol-Signals zu beobachten ist, welche auf eine Anisotropie schließen lassen.^{nach[232]}

Die Quadrupolaufspaltung bei 315 K beträgt $\Delta\nu_Q = 3.8$ Hz, bei 320 K $\Delta\nu_Q = 5.9$ Hz und bei 325 K $\Delta\nu_Q = 3.9$ Hz bei einer Konzentration von 26.3 % (w/w) in Toluol- d_8 . Die Erwartung für lyotrop flüssigkristalline Phasen ist, dass niedrige Temperaturen zu einer Zunahme des Ordnungsgrad führen und somit eher bei niedrigen Temperaturen eine Quadrupolaufspaltung zu beobachten ist als bei höheren Temperaturen. Erstaunlicherweise tritt für Polymer **12-2** die Quadrupolaufspaltung erst durch Erhöhung der Temperatur auf, welches eventuell auf die thermotropen Eigenschaften des Polymers zurückzuführen ist. Eine Aufspaltung der Signale auf Grund von Inhomogenitäten des Magnetfelds kann durch Messungen von ^2H -Image-Spektren ausgeschlossen werden, da die DMSO-Kapillare ein klares Singulett zeigt (vgl. Abbildung 4-6), sodass eine homogene Anisotropie bestätigt werden kann. Das ^2H -Image-Spektrum zeigt eine LLC-Phase von Polymer **12-2** bei einer Konzentration von 20 % (w/w) in Toluol- d_8 , wobei die Quadrupolaufspaltung nun bei 315 K $\Delta\nu_Q = 4.5$ Hz beträgt im Gegensatz zu $\Delta\nu_Q = 3.8$ Hz bei einer Konzentration von 26.3 % (w/w) in Toluol. Die Temperatur bei der die Quadrupolaufspaltung auftritt ist bei beiden Konzentrationen dieselbe. Dennoch wäre die Erwartung, dass die Quadrupolaufspaltung bei einer Verdünnung der LLC-Phase kleiner wird. Die Erhöhung der Quadrupolaufspaltung ist vermutlich auf Unterschiede in der tatsächlichen Temperatur der Probe begründet. Da der Flüssigkristall **12** thermotrope Eigenschaften aufweist, wird dieser sehr sensibel auf Temperaturunterschiede reagieren.

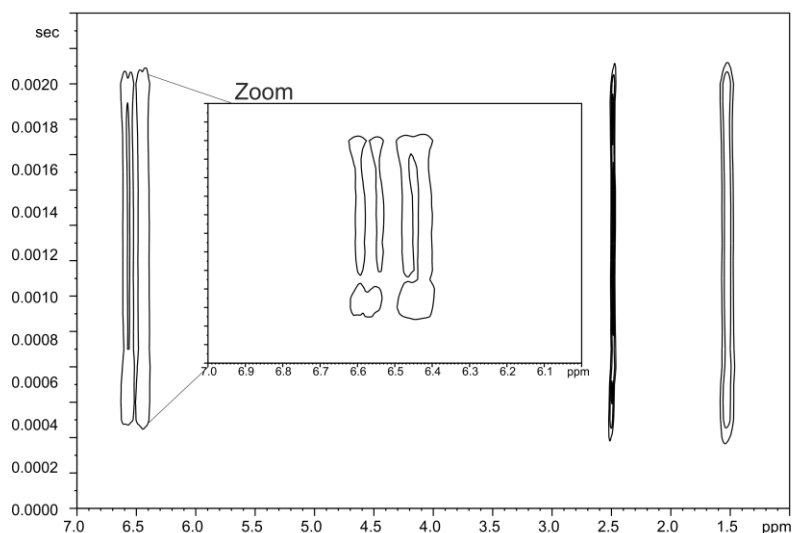


Abbildung 4-6: ^2H -Image-NMR-Spektrum einer LLC-Phase mit 20 % (w/w) Polyphosphazenen **12-2** in Toluol- d_8 mit einer DMSO-Kapillare (2.5 ppm), welches eine Quadrupolaufspaltung der aromatischen Toluol-Signale zeigt (Zoom).^{nach[232]}

Die Quadrupolaufspaltung von 4.5 Hz ist im Vergleich zu den bekannten Orientierungsmedien wie **PBLG** eher klein, sodass eine geringe Orientierungsstärke zu erwarten ist. Zur Überprüfung der Orientierungseigenschaften wurde α -Pinen **40** in diese LLC-Phase eingebracht und CLIP-HSQC-Spektren aufgenommen. Die Orientierung von α -Pinen **40** ist jedoch so gering, dass die Größe der erhaltenen „RDCs“ weniger als 0.5 Hz beträgt und somit im Rahmen der Auswertungsgenauigkeit liegt. Das Polymer **12-2** ist trotz seiner vielversprechenden Eigenschaften nicht als Orientierungsmedium geeignet.

Das Polymer **12-3** zeigte in Benzol, Toluol, Chloroform sowie THF Doppelbrechung zwischen zwei gekreuzten Polarisationsfiltern (vgl. Abbildung 4-7). Überraschenderweise konnte für keine der vier Proben eine Anisotropie mittels ^2H -NMR-Spektroskopie festgestellt werden.

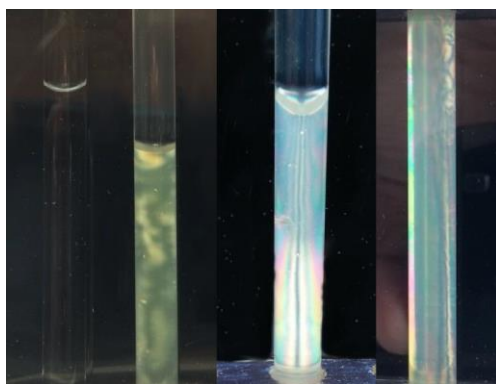


Abbildung 4-7: Zwischen zwei gekreuzten Polarisationsfiltern betrachteten Proben des Polymers **12-3** mit 20 % (w/w) in Toluol und zwei Proben mit 15 % (w/w) in Benzol im Vergleich zu einer isotropen Aceton-Probe (von rechts nach links).^{entnommen aus[232]}

Im Gegensatz zu Polymer **12-3** ist für Polymer **12-4** keine Doppelbrechung zu beobachten, jedoch ist bei einer Konzentration von 30 % (w/w) in Toluol- d_8 bei einer Temperatur von 330 K eine Quadrupolaufspaltung des Toluol-Signals in den ^2H -NMR-Spektren festzustellen. Eine Signalaufspaltung basierend auf Inhomogenitäten des Magnetfelds kann über ^2H -Image-Spektren ausgeschlossen werden, sodass die Quadrupolaufspaltung auf die vorherrschende Anisotropie zurückzuführen ist. Weiterhin ist unklar, weshalb Polymer **12-2** bereits bei 315 K eine Quadrupolaufspaltung zeigt, wohingegen Polymer **12-4** erst bei 330 K anisotrope Eigenschaften aufweist. Eventuell ist dies ein Effekt der Konzentration, da die Phase aus Polymer **12-4** mit 30 % (w/w) eine höhere Konzentration besitzt. Für die Vergleichbarkeit wurde ebenso eine LLC-Phase von Polymer **12-4** mit 20 % (w/w) präpariert, jedoch konnte bei dieser Konzentration keine Quadrupolaufspaltung mittels ^2H -NMR-Spektroskopie beobachtet werden. Auf eine Untersuchung der Orientierungseigenschaften von Polymer **12-4** wurde verzichtet, da dieses mit $\Delta\nu_Q = 2.0$ Hz eine noch geringere Quadrupolaufspaltung zeigte als Polymer **12-2**, welches RDCs < 0.5 Hz lieferte.

Das Polymer **12-5** weist ähnliche Eigenschaften auf wie das Polymer **12-3**, sodass auch hier zwar eine Doppelbrechung zu beobachten ist, jedoch mittels NMR-Spektroskopie keine Anisotropie nachgewiesen werden kann. Die Charakterisierung der beiden Polymere **12-3** und **12-5** lieferte, wie in Tabelle 4-2 gezeigt, sehr ähnliche Ergebnisse, vor allem in Bezug auf die ^{31}P -NMR-Spektren, die Elementaranalyse sowie das Vorliegen von Verunreinigungen durch das substituierte Trimer. Diese Verunreinigungen könnten die Ausbildung einer homogenen Anisotropie stören, sodass die Polymere nicht in der Lage sind, sich im Magnetfeld zu orientieren. Es kann ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Doppelbrechung auf das zyklische Trimer zurückzuführen ist, da ALLCOCK ET AL. das zyklische Trimer mittels *differential scanning calorimetry* (DSC) untersuchte und hierbei keine Flüssigkristallinität feststellte.^[134]

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Synthese der Polyphosphazene keine reproduzierbaren Ergebnisse liefert. Bereits bei der Monomersynthese besteht die Herausforderung eine vorzeitige unkontrollierte Polymerisation zu verhindern, welche zu einem quervernetzten Produkt führt. Die kontrollierte Polymerisation des Monomers **20** zum Vorläuferpolymer Polydichlorphosphazen **7** wird begleitet durch die Entstehung des zyklischen Trimers **18**, welches sich in diesem Schritt nicht abtrennen lässt. Die anschließende makromolekulare Substitution des Polydichlorphosphazens **7** birgt die Schwierigkeit der vollständigen Substitution aller Chloratome. Eine unvollständige Substitution führt zu Sollbruchstellen am Polymer, sodass die über die kontrollierte kationische Polymerisation von Monomer **20** eingestellten Kettenlängen und PDIs zunichte gemacht werden. Trotz dieser synthetischen Herausforderung ist es gelungen, diverse Polyphosphazene mit den gewünschten Eigenschaften, wie die Ausbildung einer helikalen Überstruktur sowie einer flüssigkristallinen Phase, zu synthetisieren. Vor allem letzteres Polyphosphazen **12** zeigte vielversprechende Eigenschaften auf, wobei die Reproduzierbarkeit nur bedingt gegeben war. Letztendlich muss festgestellt werden, dass die Polyphosphazene nicht als Orientierungsmedium in der organischen Strukturaufklärung eingesetzt werden können, weil die Herausforderungen in der Synthese zu groß sind und der Grad der induzierten Orientierung zu gering ist.

4.2. Polyaspartate

Dieses Kapitel behandelt die Synthesen und Eigenschaften zwei neuartiger thermoresponsiver Polypeptide, deren Orientierungseigenschaften für die RDC-basierte Strukturanalyse charakterisiert werden. Im ersten Abschnitt werden die Ergebnisse des Homopoly- β -phenethyl-aspartats behandelt, welche bereits in der nachfolgenden Veröffentlichung publiziert wurden.^[105] Im zweiten Abschnitt werden die Ergebnisse eines Aspartat-basierten Copolymers aufgeführt, welche in einem eingereichten Manuskript veröffentlicht werden sollen. Am Ende jedes Abschnitts sind die Ergebnisse der jeweiligen Veröffentlichung zusammengefasst. Im letzten Abschnitt wird auf die Kompatibilität der beiden thermoresponsiven Polyaspartate gegenüber verschiedene Analyten und Lösungsmittel eingegangen.

4.2.1. Homopolyaspartate

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits veröffentlicht:

M. Schwab, D. Herold, Prof. Dr. C. M. Thiele „Polyaspartates as Thermoresponsive Enantiodifferentiating Helically Chiral Alignment Media for Anisotropic NMR-Spectroscopy“, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14576-14584, DOI 10.1002/chem.201702884

Dieser Abschnitt beschreibt die Entwicklung eines neuartigen thermoresponsiven Orientierungsmediums auf Homopolyaspartat-Basis. Das Homopoly- β -phenethyl-L-aspartat (**PPLA**) ist das Konstitutionsisomer zu dem bereits erfolgreich eingesetzten Orientierungsmedium **PBLG**. Die Gruppe um ABE beobachtete eine Helixinversion von **PPLA** bei einer Temperatur von circa 80 °C sowohl in isotroper Lösung als auch in einer 25 % (w/w) LLC-Phase.^[182-183, 185] Sie untersuchten die Helixinversion an deuteriertem **PPLA** und stellten fest, dass sich dabei die molekulare Anordnung des Polymerrückgrats nicht ändert und damit die nematische Anordnung gleich bleibt. Die Anordnung der Seitenkette zwischen rechts- und linksgängiger Helix ist hingegen deutlich verschieden. Diese Erkenntnisse eröffneten die Frage, ob **PPLA** als Orientierungsmedium dienen könnte und die Thermoresponsivität neue Möglichkeiten in der RDC-basierten Strukturaufklärung mit sich bringt. Hierzu wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zuerst das D- und L-Homopoly- β -phenethylaspartat synthetisiert, LLC-Phasen in TCE- d_2 präpariert und deren anisotrope Eigenschaften mittels ^2H -NMR-Spektren und ^2H -Images^[74] charakterisiert. Es konnten homogene LLC-Phasen zwischen 8 % - 25 % (w/w) erhalten werden. Diese zeigten zudem Doppelbrechung. Weiterhin wurden die Orientierungseigenschaften der Polymere charakterisiert, indem chirale Analyten in die LLC-Phase eingebracht wurden. Hierzu wurden die in diversen Arbeiten untersuchten starren Analyten Isopinocampheol **3** (IPC) und

β Pinen **2** verwendet.^[44, 98-99, 106-107, 113] Die erhaltenen CLIP-HSQC^[252]-Spektren zeigten schmale, gut separierte Signale. Die experimentellen RDCs liegen zwischen -30 Hz und +20 Hz und deren Korrelation mit den über RDC@hotFCHT^[40] berechneten RDCs zeigen eine sehr gute Übereinstimmung. Dadurch kann die Eignung als schwach orientierendes Alignment-Medium bestätigt werden. Anschließend wurden die enantiodifferenzierenden Eigenschaften untersucht, welche wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, auf verschiedenen diastereomorphen Wechselwirkungen zwischen chiralem Analyt und chiralem Medium beruhen. Zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung wird der 5D- β -Winkel verwendet, welcher analog zum normalisierten Skalarprodukt zweier Vektoren, das generalisierte Skalarprodukt zweier Orientierungstensoren, normiert auf deren Größe, beschreibt.^[35, 69, 83] In diesem Zusammenhang wurden vier Proben mit den vier möglichen Kombinationen von **PPLA** und **PPDA** mit (+)- und (-)-IPC **3** präpariert, um alle diastereomorphen und auch enantiomorphen Fälle zu untersuchen (vgl. Abbildung 2-11). Die Erwartungshaltung ist in den enantiomorphen Fällen einen 5D- β -Winkel von $\beta = 0^\circ$ und in den diastereomorphen Fällen einen 5D- β -Winkel von $\beta \neq 0^\circ$ zu erhalten. Bei der für die NMR-Spektroskopie standardmäßig verwendete Temperatur von 300 K wurde für IPC **3** in den diastereomorphen Fällen zweimal ein 5D-Winkel von $\beta = 43.4^\circ$ beziehungsweise zweimal ein 5D-Winkel von $\beta = 44.3^\circ$ erhalten. Die enantiomorphen Fälle ergaben einen Winkel von $\beta = 1.6^\circ$ beziehungsweise $\beta = 2.5^\circ$ und zeigen damit die gute Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Methode.

Für β -Pinen **2** wurde in den enantiomorphen Fällen nahezu identische 5D- β -Winkel erhalten. In den diastereomorphen Fällen ergab sich für β -Pinen **2** ein 5D- β -Winkel von $\beta = 80.5^\circ$ bzw. $\beta = 80.8^\circ$. Dieser Wert liegt damit nahe an der per Definition maximal möglichen Enantiodifferenzierung von $\beta = 90^\circ$ und entspricht dem größtmöglichen Unterschied in den Orientierungen. Bereits bei der Präparation der LLC-Phase mit β -Pinen **2** zeigte sich, dass die Orientierung bei 15 % (w/w) deutlich stärker war als im Fall von IPC **3**, sodass die LLC-Phase auf 9 % (w/w) verdünnt wurde. Im Zuge dessen konnte gezeigt werden, dass die relative Orientierung für β -Pinen **2** und IPC **3** in TCE- d_2 in **PPLA** beziehungsweise **PPDA** konzentrationsunabhängig ist, da der Unterschied in den Orientierungen bei 15 % beziehungsweise 9 % (w/w) mit $\beta \sim 3^\circ$ im Bereich des Fehlers liegt (siehe SI). Die Enantiodifferenzierung durch Homopoly- β -phenethylaspartat bei 300 K ist somit die höchste, welche bisher für ein Homopolypeptid beobachtet wurde. Zur weiteren Charakterisierung der Orientierungseigenschaften wurde ein flexibleres Molekül, (-)- β -Citronellol **41**, in eine LLC-Phase von 10 % (w/w) **PPDA** eingebracht und CLIP-HSQC-Spektren aufgenommen. Die Spektrenqualität sowie die Größe der RDCs zeigen eine hervorragende Eignung als Alignment-Medium. Darüber hinaus wurden die Helixinversion und die daraus resultierenden Orientierungseigenschaften von HEROLD und mir untersucht. Um eine vollkommene Anisotropie bei Temperaturen um 373 K zu erreichen, erfolgte die Präparation von LLC-Phasen mit 25 % (w/w). Zur Untersuchung des Phasenverhaltens wurden ^2H -NMR-

Spektren als Funktion der Temperatur aufgenommen. Diese zeigen zunächst zwischen 343 K und 363 K eine Quadrupolaufspaltung von circa 1200 Hz, welche linear abnimmt. Zwischen 383 K und 403 K ist eine deutlich kleinere Quadrupolaufspaltung von circa 180 Hz zu beobachten, welche über diesen Temperaturbereich konstant bleibt. In dem Temperaturbereich der Helixinversion zwischen 363 K und 383 K sind zwei negative Quadrupolaufspaltungen zu sehen, eine große und eine kleine, welche vermutlich rechts- sowie linksgängige Helixanteile zeigen. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass das Vorzeichen der Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht bekannt war.

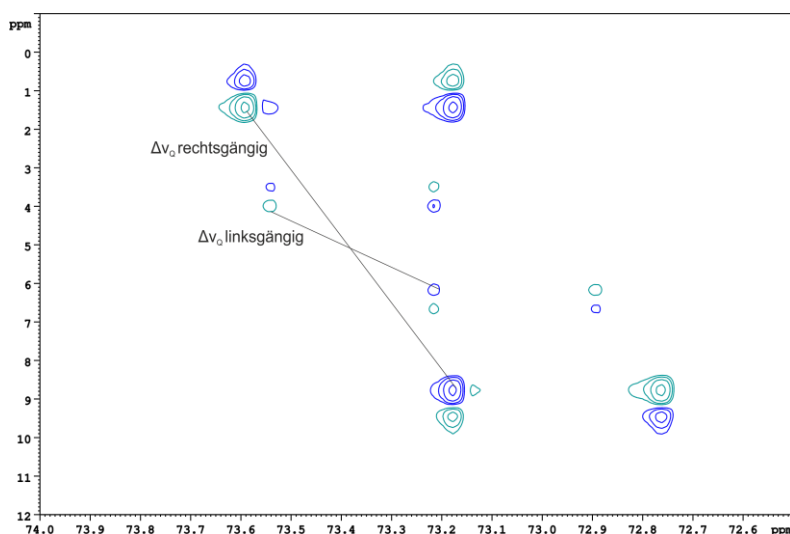


Abbildung 4-8: Q.E. COSY^[254] in dem Helix-Helix-Übergangsbereich zwischen 363 K und 383 K, in dem zwei negative Quadrupolaufspaltungen zu beobachten sind. Das Vorliegen zweier Quadrupolaufspaltungen lässt das Vorhandensein beider Helixgängigkeiten vermuten.

Die Helixinversion ist ebenso sehr gut anhand des Verlaufs der RDCs zu sehen (siehe Fig. SI-10), da sich die RDCs von IPC 3 bei 363 K zu denen bei 393 K gemessenen RDCs drastisch unterscheiden. Es wurden dementsprechend die Orientierungs- und Enantiodifferenzierungseigenschaften in der anderen Helixkonfiguration bei 393 K untersucht. Die Orientierungsgrad ist geringfügig niedriger als der bei 300 K (siehe SI-Kapitel 6); ebenso nimmt auch die Enantiodifferenzierung ab. Diese beträgt für IPC 3 $\beta \sim 19^\circ$ und für β -Pinen $\beta \sim 14^\circ$. Dies ist vermutlich der höheren molekularen Beweglichkeit bei hohen Temperaturen zuzuschreiben und führt sehr wahrscheinlich auch zu einer schwächeren Wechselwirkung zwischen Analyt und Medium. Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt der Publikation besteht in der Fragestellung, inwiefern sich das *low temperature* (LT)-Medium (300 K) von dem *high temperature* (HT)-Medium (393 K) (P- vs. M-Helix) unterscheidet. Dabei können sich die Medien entweder wie Enantiomere oder wie Diastereomere verhalten. Dies könnte zur Erkenntnis beitragen, ob die Helixgängigkeit oder die Konfiguration der Aminosäure beziehungsweise Konformation der Seitenkette einen größeren Effekt auf die Enantiodifferenzierung hat (siehe Figure 9). Da der Vergleich der LT- und HT-Orientierungstensoren in allen Fällen einen von null verschiedenen 5D- β -Winkel ergibt, steht fest, dass sich die Medien wie Diastereomere verhalten und sowohl die Helixgängigkeit als auch

die Konfiguration der Aminosäure beziehungsweise die Konformation der Seitenkette eine essentielle Rolle spielt. Im Fall von β -Pinen kann auf Grund von vier verschiedenen sich wiederholenden 5D- β -Winkeln ($\beta \sim 33^\circ$, $\beta \sim 39^\circ$, $\beta \sim 50^\circ$ und $\beta \sim 60^\circ$ siehe Figure 12) darauf geschlossen werden, dass vier diastereomere Medien vorliegen.

Abdruckerlaubnis erteilt:

M. Schwab, D. Herold, Prof. Dr. C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 14576-14584,
DOI 10.1002/chem.201702884. copyright © 2017 John Wiley and Sons

Enantiodifferentiation

Polyaspartates as Thermo-responsive Enantiodifferentiating Helically Chiral Alignment Media for Anisotropic NMR Spectroscopy

Mira Schwab, Dominik Herold, and Christina M. Thiele^{*[a]}

Abstract: Lyotropic liquid crystalline phases of poly- β -phenethylaspartates are presented as new helically chiral enantiodifferentiating alignment media with thermo-responsive properties. In addition to displaying the highest enantiodifferentiation observed for homopolypeptides, the alignment media undergo a temperature induced helix reversal without perturbing the nematic phase. This offers the opportunity to

measure residual dipolar couplings (RDCs) in high and low temperature helix conformation (*P*- and *M*-helix) in one polymer. Thus different mean orientations of a chiral analyte can be determined within the same sample. Furthermore, we investigated whether the resulting media are diastereomeric and whether we are able to obtain information about the alignment process.

Introduction

Structure elucidation is one of the most important aspects in organic chemistry, especially the determination of conformation and configuration is of great interest but rather challenging. Using liquid crystalline phases for the measurement of residual dipolar couplings (RDCs) to obtain structural information has become more popular in recent years^[1] for modern NMR spectroscopists, providing complementary information to conventional NMR-methods like the nuclear Overhauser effect (NOE) yielding distances^[2] or the Karplus relation for extracting angular information provided by ³*J*-coupling constants.^[3] The extended use of the RDC approach is accompanied by the increasing number of suitable alignment media being compatible with organic solvents^[1] and inducing weak alignment.^[4] Courtieu first introduced chiral lyotropic liquid crystalline phases of helically chiral homopolypeptides like poly- γ -benzyl-L-glutamate (PBLG), which were followed by poly- γ -ethyl-L-glutamate (PELG) and poly- ϵ -carbobenzoyloxy-L-lysine (PCBLL) as alignment media to observe anisotropic interactions (quadrupolar splittings, RDCs, etc.).^[5,6] In addition to homopolypeptides also polyguanidines,^[7] polyisocyanides^[8] and polyacetylenes^[9] have been used for this purpose.

The utilization of a helically chiral medium allows for diastereomorphous interactions with a chiral solute. Due to different diastereomorphous interactions for each enantiomer resulting

in different average orientations, enantiomers can be distinguished by virtue of the resulting different anisotropic NMR observables.^[10] The helicity of homopolypeptides is induced by the stereogenic center of the amino acid. This results in a chiral backbone (by a sterically locked incorporation of the monomers). Polyacetylenes, in contrast, are per se, achiral, but by introducing a chiral element into the side chain a helix is formed.^[11] As a consequence the helix inversion barriers for polyacetylenes are low^[12] as compared to those of homopolypeptides like PBLG. However, there are exceptions to this rule also for homopolypeptides, namely polyaspartates, showing rather low helix inversion barriers.^[13] In the early 1960s helix screw-sense switches of polyaspartic β -esters triggered by solvent, temperature or pH variation were reported.^[14] Interestingly, a temperature dependent helix reversal is also observed for the constitutional isomer of PBLG which is poly- β -phenethyl-L-aspartate (PPLA).^[15] Abe et al. showed a reversible helix transition in dilute isotropic solution in tetrachloroethane (TCE) as well as in the anisotropic liquid crystalline state at around 80 °C.^[15] The inversion of the α -helix occurs without perturbing the orientational order of the nematic phase,^[16] since the birefringence can be observed throughout the entire transition range via optical microscopy. According to ²H NMR observations of deuterium labelled polymer samples the orientational order of the α -helical backbone is nearly invariant over the transition temperature whereas the sidechain orientations differ between the *P*- and the *M*- α -helical form.^[15] Molecular mechanics calculations and rotational isomeric state (RIS) simulations suggest an unwinding and rewinding of the α -helices with three to four monomeric units being free from hydrogen bonds, connecting the two oppositely handed α -helices.^[17] Energy calculations suggest that the energy difference between the *M*- and *P*-helix conformation is lower for PPLA than for PBLG suggesting why the transition occurs for PPLA at ordinary temperatures but not for PBLG.^[13a,17]

[a] M. Schwab, D. Herold, Prof. Dr. C. M. Thiele
Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität Darmstadt
Alarich-Weiss-Strasse 4, 64287 Darmstadt (Germany)
E-mail: cthiele@thielelab.de

Supporting information and the ORCID identification number for the author of this article can be found under <https://doi.org/10.1002/chem.201702884>.

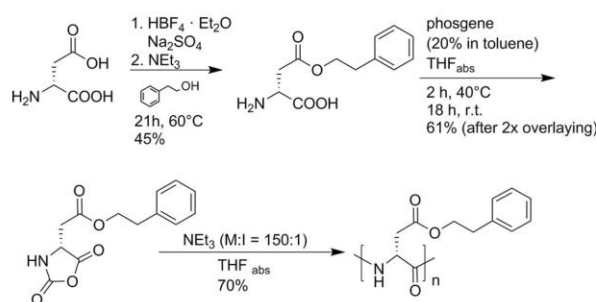
PPLA's ability to form lyotropic liquid crystalline phases and its ability to undergo this helix reversal opens up new possibilities for a novel enantiodifferentiating alignment medium with thermoresponsive properties. For this reason we synthesized the D- and L-poly- β -phenethylaspartates and investigated their alignment properties.

Results and Discussion

Herein we report our latest results in synthesizing an aspartic acid based homopolymer and its application as a new alignment medium in the RDC analysis.

Synthesis and characterization of D- and L-poly- β -phenethylaspartate (PPA)

The synthesis of PPLA is already described in literature,^[18] but not for its enantiomer PPDA. Since a successful synthesis route for PBLG has been established in our group,^[19] we followed this protocol for both enantiomers of poly- β -phenethylaspartate (PPA). Herein we describe the synthesis of PPDA, which was achieved in three steps, starting with the standard esterification method^[20] of the D-aspartic acid with tetrafluoroboric acid in 2-phenylethanol followed by two recrystallization steps from H₂O/EtOH (2:1) yielding 45% of the β -phenethylaspartate. The corresponding N-carboxyanhydride (NCA) was synthesized by phosgenation using a method by Goodman et al.^[21] Since the purity of the NCA accounts for high molecular weight polymers in the subsequent polymerization step, the NCA was recrystallized twice by overlaying with *n*-hexane. The polymerization was carried out in tetrahydrofuran (THF) using triethylamine as initiator and the resulting polymer was precipitated in methanol (Scheme 1), for details and yields for PPLA, see experimental section). Molecular weights estimated by GPC in chloroform are $1.2 \times 10^6 \text{ g mol}^{-1}$ for PPDA and $8.3 \times 10^6 \text{ g mol}^{-1}$ for PPLA. The helix configuration was determined to be P for PPLA and M for PPDA by CD-spectroscopy (see the Supporting Information).



Scheme 1. Synthesis of PPDA starting with the β -esterification of D-aspartic acid followed by phosgenation resulting in the corresponding NCA which is then polymerized with triethylamine.

Orientalional properties of polyphenethylaspartates

The resulting polymers form stable lyotropic liquid crystalline (LLC) phases in [D₂]TCE monitored by the quadrupolar splittings ($\Delta\nu_Q$) of the solvent (Figure 1), although at a much lower critical concentration than reported by Abe et al.^[15] We were able to prepare LLC-phases between 8 and 25% (w/w) polymer. This indicates higher molecular weights than obtained by Abe.^[19,22] Additionally to TCE, we succeeded in preparing an LLC-phase in deuterated chloroform. The equilibration time of the LLC-phases in the NMR spectrometer was no longer than 30 minutes to obtain narrow lines in ²H NMR spectra.

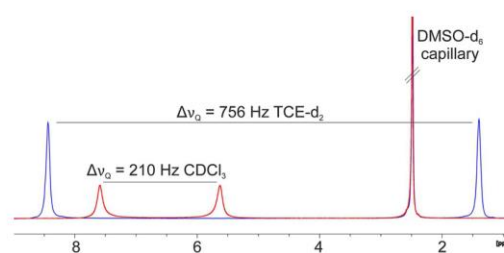


Figure 1. Quadrupolar splittings of [D₂]TCE (blue) and CDCl₃ (red) in LLC-phases containing 15% (w/w) PPDA. ²H NMR spectra were measured at 700 MHz and 300 K. The signal at 2.5 ppm corresponds to the capillary ([D₆]DMSO) used for the lock.

Since weak alignment is required to obtain decent NMR spectra for structure elucidation, we examined this by adding (+)-isopinocampheol (IPC). IPC has been previously used as an analyte in several studies in the RDC approach due to its rigidity, making it an appropriate analyte to investigate the properties of a new alignment medium.^[7,9,23]

To extract residual dipolar one-bond couplings (¹D_{CH}), Clean InPhase (CLIP)-HSQC^[24] spectra were measured and all 11 couplings can be extracted since lines are narrow and base line separated (Figure 2).

The RDCs obtained for (+)-IPC in PPDA range from –15 to +13 Hz. Therefore the requirements for weak alignment conditions are met. To investigate the polymer's enantiodifferentiating abilities, a second sample with (–)-IPC in PPDA in [D₂]TCE was prepared (for sample preparation see the Supporting Information). The two different enantiomers of IPC should interact differently with the helix of PPDA leading to different RDCs for each enantiomer and thus implying different mean orientations. Comparing the RDCs obtained for (+)- and (–)-IPC in PPDA, quite a difference can be seen including two sign changes (C4–H4a and C7–H7a) indicating enantiodifferentiation (Figure 3).

For proof of principle both enantiomers were also analyzed in an LLC-phase of PPLA. (+)-IPC in PPDA should be enantiomorphous to (–)-IPC in PPLA and identical RDCs should thus be obtained. This is actually observed (Figure 3). No additional scaling of the experimental value was applied as careful sample preparation already furnished reliably comparable datasets.

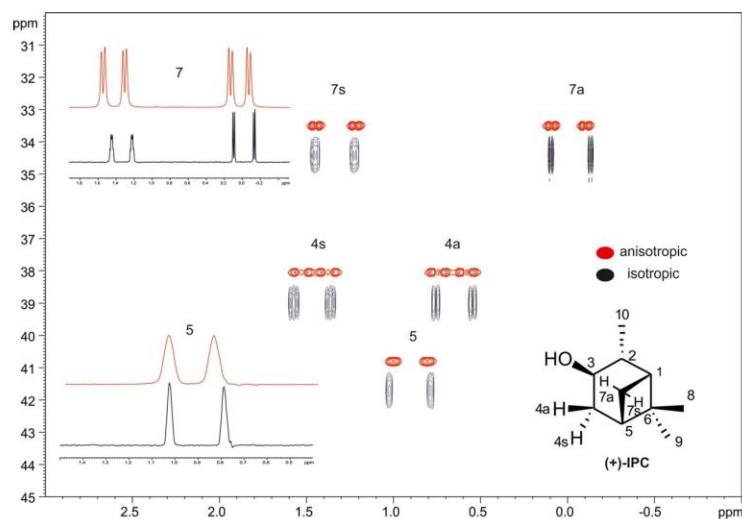


Figure 2. CLIP-HSQC of an isotropic sample of IPC (black) and anisotropic sample of (+)-IPC in PPDA in $[D_2]TCE$ (red) showing nicely separated signals, also for the diastereotopic protons 7a (*anti*) and 7s (*syn*) measured at 700 MHz and 300 K.

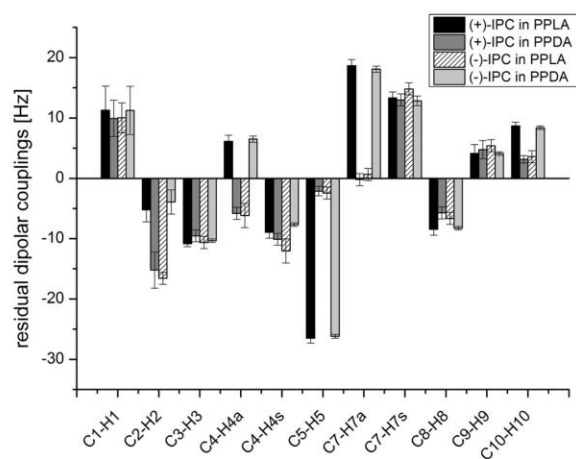


Figure 3. Comparison of the RDCs obtained for (+)- and (–)-IPC in PPDA and PPLA indicating enantiodifferentiating properties at 300 K. The errors on RDCs are shown as error bars and are small.

To quantify the orientational differences and therefore the enantiodifferentiation, the corresponding order tensors **S** were calculated using the software program RDC@hotFCHT.^[25] The collinearity of a pair of order tensors is usually described by the generalized cosine of the enclosed angle β .^[26] In complete analogy to the normalized scalar product of two vectors, the generalized scalar product of two order tensors normalized by their respective magnitudes ($=\cos\beta$) is 1 if the tensors are collinear and close to zero if they are perpendicular. As the order tensor is fully described by five independent tensor elements, this angle is also called “5D-angle” and its value is given in degrees.^[27] These orientational differences can also be illustrated by plotting the eigenvectors of the respective order tensors onto a unit sphere (Figure 4).

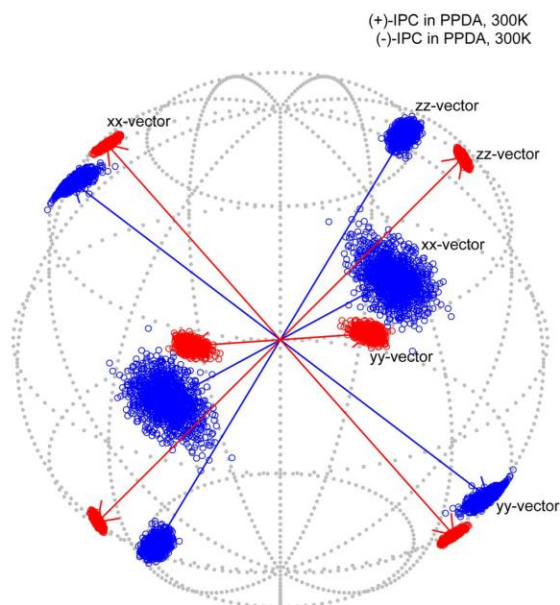


Figure 4. Illustration of eigenvectors of the two enantiomers of IPC (with (+)-IPC in blue and (–)-IPC in red) in PPDA with a 5D-angle of $\beta=44.3^\circ$. The tensors scatter within the range of experimental RDC uncertainties, but can still be easily distinguished for the two enantiomers. Arrows represent the eigenvectors of the best-fitting SVD-solution, while the scattered circles show the distribution of eigenvectors determined by Monte-Carlo-bootstrapping.^[23a]

We observed that the enantiodifferentiation of IPC in PPDA with $\beta=44.3^\circ$ is higher than for other known homopolypeptides like PBLG (8.1°) and PELG (29.6°).^[23b] Furthermore, we were interested to see to what extent these 5D-angles are reproducible by comparing all enantiomorphous (e) and diaste-

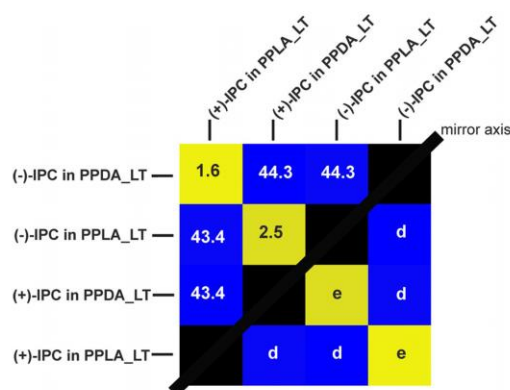


Figure 5. 5D- β -angles of the tensor comparison (given in degrees) of all enantiomorphous cases (e) in yellow (e.g., orientation tensor of (-)-IPC in PPDA compared to orientation tensor of (+)-IPC in PPLA giving $\beta = 1.6^\circ$) and of all diastereomorphous cases (d) in blue (e.g., (-)-IPC in PPLA compared to orientation tensor of (+)-IPC in PPLA giving $\beta = 43.4^\circ$) at 300 K (LT).

reomorphous (d) interactions of (+)- and (-)-IPC in PPDA and PPLA (Figure 5).

The 5D- β -angles obtained confirm the accuracy of this method which is based on the quality of the CLIP-HSQC spectra and the accuracy by which the RDCs can be extracted. For enantiomorphous cases the orientation should be the same and thus β should be close to zero. As there is no magnitude of error estimated for the β -angles so far, the enantiomorphous case gives an idea in which range the error is to be expected. Values of $\beta = 1.6^\circ$ and $\beta = 2.5^\circ$ show the high reproducibility and conversely low experimental error in the enantiomorphous case. Furthermore, the precision of the sample preparation is evident when looking at the size of the unscaled enantiomorphous RDCs (Figure 3 and Supporting Information).

Temperature dependent helix reversal and resulting orientational properties of LLC-phases

After demonstrating the alignment properties of poly- β -phenethylaspartates in LLC-phases of 15% (w/w) at 300 K, we investigated the helix reversal observed by Abe^[15] by means of the temperature dependent quadrupolar splitting in ^2H spectra (Figure 6). To ensure homogeneously anisotropic LLC-phases even at temperatures around 400 K, samples of higher polymer concentration (25% (w/w) PPDA in $[\text{D}_2]\text{TCE}$) were prepared.

The quadrupolar splitting changes drastically between 363 and 383 K indicating the helix reversal. In the transition range signals become broad as both (P- and M-helices) exist at the same time^[17] and therefore no reasonable data points could be extracted (for ^2H spectra see the Supporting Information). The high difference in magnitude of the quadrupolar splitting is indicative of a different induced orientational order at high tem-

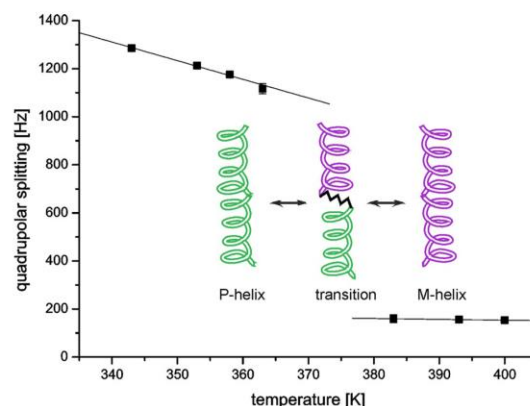


Figure 6. Temperature dependence of the quadrupolar splittings of 25% (w/w) PPDA in $[\text{D}_2]\text{TCE}$, measured at 61 MHz, confirming the helix reversal. The inserted graphic schematically shows the helix transition as proposed by Abe et al.^[15]

peratures (> 383 K). To examine whether this also transfers to a different orientation of the analyte, we prepared four samples with (+)- and (-)-IPC in 25% (w/w) PPLA and PPDA (Supporting Information), extracted RDCs from CLIP-HSQC spectra (Supporting Information) and investigated the enantiodifferentiating alignment at 383 K by comparing the orientation tensors obtained and calculating the corresponding 5D- β -angles (Figure 7).

The 5D- β -angles at 383 K are as accurate as for low temperature measurements, but the enantiodifferentiation at 383 K is smaller than at 300 K which may be due to a higher molecular motion. Thus, the diastereomorphous interactions between helix and analyte are assumed to be weaker. Interestingly, the CLIP-HSQC spectra with 25% (w/w) at 383 K display good

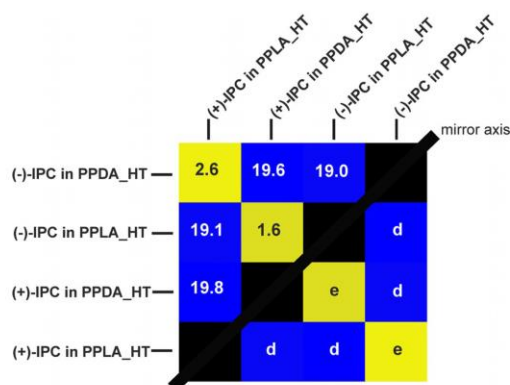


Figure 7. 5D- β -angles of the tensor comparison (given in degrees) of all enantiomorphous cases (e) in yellow (e.g., orientation tensor of (-)-IPC in PPDA compared to orientation tensor of (+)-IPC in PPLA giving $\beta = 2.6^\circ$) and of all diastereomorphous cases (d) in blue (e.g., (-)-IPC in PPLA compared to orientation tensor of (+)-IPC in PPLA giving $\beta = 19.1^\circ$) at 383 K (HT) after the helix reversal with a concentration of 25% (w/w) in $[\text{D}_2]\text{TCE}$.

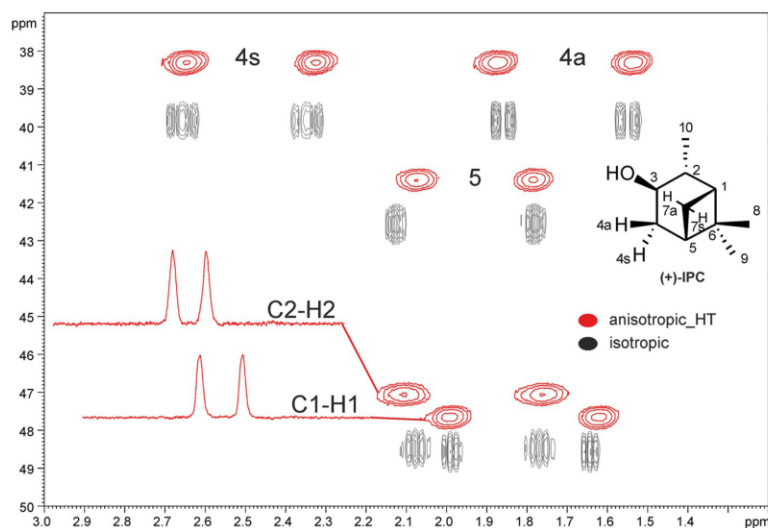


Figure 8. Section of 400 MHz CLIP-HSQC spectrum of an LLC-phase recorded at 383 K (red) in $[D_2]TCE$ in a 10 mm probe with inverse capillary (Supporting Information) showing the correlations of C1–H1, C2–H2, C4–H4a/C4–H4s and C5–H5 and section of the isotropic CLIP-HSQC spectrum measured at 300 K at 400 MHz (black).

signal separation especially for C1–H1 and C2–H2 (Figure 8), which are close in the carbon and proton dimension and therefore often overlap. Signals get broader (Figure 8), nevertheless, the error on extracted RDCs gets smaller (Supporting Information). This is evident also from the correlation plots of the experimental and calculated RDCs (Supporting Information).

Inter-temperature comparison of order tensors of IPC

So far, we illustrated the enantiodifferentiation of poly- β -phenethylaspartate at 300 K and at 383 K being different for both temperatures. Now the question arises whether the respective low- and high-temperature (LT and HT) modification of the media behave like enantiomeric or like diastereomeric alignment media. Thus, we performed an inter-temperature comparison by comparing order tensors of the LLC phases at two different temperatures for example, PPLA in the *P*-helix at 300 K (LT) and at 383 K (HT). At this temperature PPLA is inverted into its *M*-helix (Figure 9(A)). Since α -helical homopolypeptides carry two contributions to the chiral homopolypeptide conformation of the helix and the configuration of the stereogenic center of the amino acid—there are four different combinations of helix conformation and amino acid configuration (Figure 9). Due to this fact, the PPLA-LT-helix and the PPLA-HT-helix in case (A) in Figure 9 should be diastereomeric since the helix conformation is changed but the amino acid configuration (side chain configuration) is identical. The same should be applicable to the helices of PPDA in case (C), being diastereomeric to each other. In case (B) the helices have the same helix conformation but they differ in the configuration of the amino acid. This is also true for case (D).

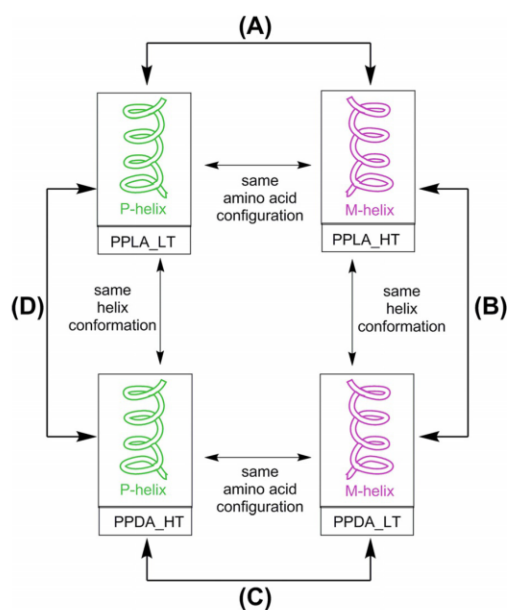


Figure 9. Schematic illustration of the inter-temperature comparison with PP(L/D)A at 300 K (LT) and PP(L/D)A at 383 K (HT) after helix reversal with a change in helix conformation (A and C) or a change in amino acid configuration (B and D).

When adding for example, (+)-IPC to these four diastereomeric polymers, we should be able to investigate whether the LT- and HT alignment media behave enantiomeric or diastereomeric. This also allows for investigating whether the helix conformation or the amino acid configuration (and the resulting

conformation of side chain) have a stronger effect on the interaction with the chiral analyte.^[23c] For the order tensor comparison in cases (A) and (C) with identical amino acid configuration, there are two possibilities. Supposing the configuration of the amino acid plays the key role in the interaction with the analyte, and the helix conformation would be irrelevant, the orientation should be identical. Thus a 5D- β -angle close to zero should be obtained. In contrast, if the conformation of the helix plays a key role in the interaction with the analyte, a 5D- β -angle greater than zero should be obtained and the media behave diastereomeric. The same applies to cases (B) and (D). Supposing the helix conformation plays the key role in the interaction with the analyte and the configuration of the amino acid is disregarded, the order tensor comparison should give $\beta=0$ and these media would behave enantiomeric. However, if the configuration of the amino acid and the resulting side chain conformation both play a role in the interaction with the analyte, the order tensor comparison should give a 5D- β -angle greater than zero, implying diastereomeric media.

Complementing the scheme depicted in Figure 9 for the cases (A)–(D) for both enantiomers of IPC and both polymers PPDA and PPLA in their respective LT and HT conformation results in 16 different states to be compared. The resulting 5D- β -angles of this inter temperature comparison are shown in Figure 10.

From Figure 10 it is apparent that (A) and (C) are indeed diastereomeric media because 5D-angles of $\beta=21.3^\circ$ and $\beta=64.7^\circ$ are obtained with (+)-IPC as chiral analyte. Since (B) and (D) display 5D-angles of $\beta=23.9^\circ$ and $\beta=62.3^\circ$, similar to (A) and (C), the amino acid configuration and the side chain con-

formation both play a role in the interaction with the analyte and therefore the media in cases (B) and (D) are also diastereomeric. Taking a closer look at these 5D- β -angles the reproducibility of the inter-temperature comparison becomes obvious. Cases (A)*, (B)*, (C)* and (D)* as marked in Figure 10 with (–)-IPC are the enantiomeric ones to (A), (B), (C) and (D) with (+)-IPC as chiral analyte. Interestingly, very similar values are obtained for cases (A) and (D) [or (A)* and (D)*] (Figure 10 in yellow) and vice versa for cases (B) and (C) [or (B)* and (C)*] (Figure 10 in blue), suggesting two different “classes” of differentiating interactions.

This inter-temperature comparison shows that both, the helix conformation as well as the side chain conformation play a role in the enantiodifferentiating process. However, it is not clear whether the helix conformation or the side chain configuration has a bigger contribution to the interaction with the analyte. To further investigate this and to investigate the applicability of the novel thermoresponsive alignment medium also to other solutes, we examined two further chiral analytes.

Investigation of other analytes

First, we chose an analyte whose rigidity is comparable to IPC with a similar spatial structure, namely β -pinene. At first sight higher quadrupolar splittings of the solvent in LLC-phases with 15% (w/w) in $[D_2]$ TCE containing β -pinene were obvious. The obtained CLIP-HSQC spectra contained strongly coupled signals not permitting RDC extraction. We tried to scale the alignment by diluting the LLC-phase without falling below the critical concentration. Down to 9% (w/w) a stable liquid crystal was formed and well resolved CLIP-HSQC spectra were obtained. Even the dipolar couplings of C10–H10a and C10–H10s have been extracted from CLIP-HSQC spectra (Figure 11), which is often quite challenging.^[23b]

To exclude a concentration dependence on the order tensors, we compared the order tensor of (+)- β -pinene in PPDA at 15% (w/w) and 13% (w/w) with the order tensor at 9% (w/w). No significant difference was observed (Supporting Information) and consequently a concentration dependency can be neglected.

Following the same approach as for IPC, we prepared four samples of (–)- and (+)- β -pinene in PPDA and PPLA and extracted 10 out of 12 RDCs at 300 K (for RDCs and corresponding errors see the Supporting Information). Afterwards, we determined the orientation tensors for each sample and compared them to each other. For the enantiomorphous cases we again get a 5D- β -angle which is close to zero confirming the accuracy. For the diastereomorphous cases for example, (–)- β -pinene in PPLA and (+)- β -pinene in PPLA we observe a 5D- β -angle of $\beta=80.5^\circ$. Since the maximum difference in order tensors (by definition of the 5D- β -angle) amounts to $\beta=90^\circ$, the enantiodifferentiation of β -pinene in PPA is almost at its maximum. This is so far the highest differentiation observed in a helically chiral homopolymer.

Furthermore, we measured RDCs of β -pinene in PPA after the helix reversal and determined the corresponding orientation tensors and quantified the enantiodifferentiation at 393 K.

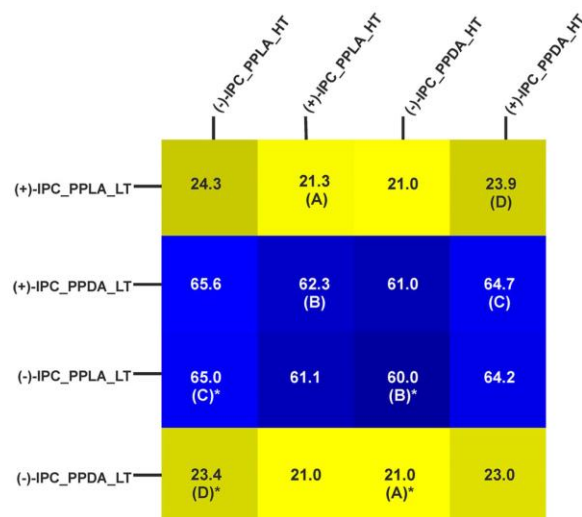


Figure 10. 5D- β -angles (in degrees) of the orientation tensor comparison for the LT-HT-inter-temperature comparison between all samples calculated from the respective order tensors with IPC as an analyte. The colors encode for the size of the 5D- β -angle with small angles shown in yellow to dark yellow and bigger angles from dark blue to lighter blue. The labelling (A), (B), (C) and (D) corresponds to the four cases depicted in Figure 9 with (+)-IPC as chiral analyte and (A)*, (B)*, (C)* and (D)* are the enantiomeric ones with (–)-IPC as chiral analyte.

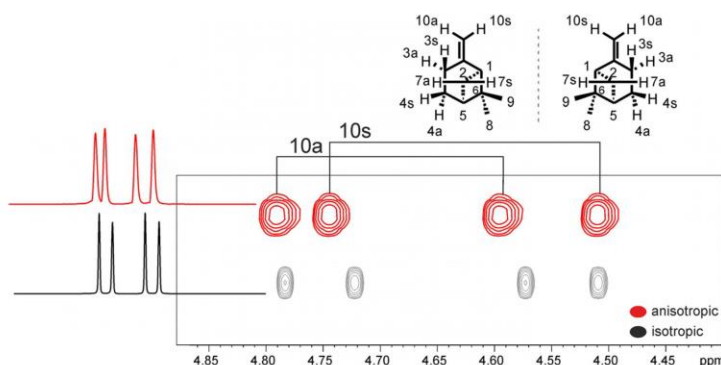


Figure 11. Section of CLIP-HSQC spectra of an isotropic sample of (+)- β -pinene (black) and an anisotropic sample of (+)- β -pinene in an LLC-phase of 9% (w/w) PPDA (red) in $[D_2]TCE$ showing well separated signals of C10–H10a and C10–H10s measured at 700 MHz at 300 K. For full spectra see the Supporting Information.

As seen for IPC, the enantiodifferentiation of β -pinene at HT is with for example, $\beta = 14.5^\circ$ (orientation tensor of (–)- β -pinene in PPLA compared to orientation tensor of (+)- β -pinene in PPLA) much lower than at 300 K due to a higher mobility at these temperatures presumably resulting in weaker analyte/medium interactions. Interestingly, the 5D- β -angles at HT are very similar for β -pinene and IPC although at 300 K a much higher enantiodifferentiation for β -pinene ($\beta \approx 80^\circ$) was observed as compared to IPC ($\beta \approx 44^\circ$). For all tensor comparisons see Supporting Information.

Inter-temperature comparison of order tensors of β -pinene

In the inter-temperature comparison with IPC we were not able to clearly examine whether we have two or four diastereomeric media. Accordingly, all order tensors of LT-samples containing β -pinene were compared to the order tensors of all HT-samples and the 5D- β -angles were determined. The resulting 16 5D- β -angles are shown in Figure 12.

As illustrated in Figure 9, we again have four diastereomeric helices, which will now interact with β -pinene. From IPC we know that for cases (A) and (C) a 5D- β -angle bigger than zero is to be expected, since the helix conformation as well as the amino acid configuration and side chain conformation play a role in the interaction with the analyte. The same should hold true for cases (B) and (D) since the media are diastereomeric as well.

From Figure 12 it is apparent that indeed for (A) and (C) 5D- β -angles of $\beta = 59.2^\circ$ and $\beta = 38.5^\circ$ are obtained, confirming diastereomeric media. The same applies to cases (B) and (D), also displaying 5D-angles of $\beta = 33.6^\circ$ and $\beta = 49.9^\circ$. As these are very different from $\beta = 0^\circ$, our expectations to obtain different order tensors for the LT-M-helix and the HT-M-helix (case B) as well as for the LT-P-helix and the HT-P-helix (case D) are confirmed.

In general, similar trends for the inter-temperature comparison of β -pinene can be observed as for IPC. In Figure 12, for the enantiomeric cases (A)*, (B)*, (C)* and (D)* with (–)- β -pinene the exact same 5D- β -angles are obtained, indicating reproducibility. However, again it is not clear whether the amino

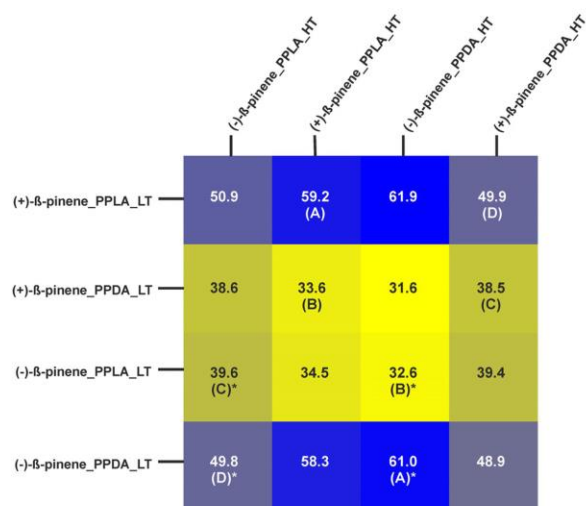


Figure 12. 5D- β -angles (in degrees) of the orientation tensor comparison for the LT-HT inter-temperature comparison between all samples containing β -pinene calculated from the respective order tensors. The colors encode for the size of the 5D- β -angle with smaller angles shown in yellow to dark yellow, mid-size angles in purple and bigger angles from dark blue to lighter blue. The labelling (A), (B), (C) and (D) corresponds to the four cases depicted in Figure 9 with (+)- β -pinene as chiral analyte and (A)*, (B)*, (C)* and (D)* are the enantiomeric ones with (–)- β -pinene as chiral analyte.

acid configuration or the helix conformation plays a bigger role in the interaction between chiral analyte and medium. The highest 5D- β -angle for the inter-temperature comparison of (+)-IPC is case (C) with $\beta = 64.7^\circ$ with different helix conformations but D-configured amino acid. For (+)- β -pinene it is case (A) with $\beta = 59.2^\circ$ also with different helix conformations but L-configured amino acid. Nevertheless, in contrast to IPC, for which we obtained just two different “classes” of 5D- β -angles, for β -pinene we observe four different “classes” of 5D- β -angles clearly showing four diastereomeric alignment media.

The finding that by simply raising the temperature and thus enforcing the alignment medium to undergo a helix reversal

different orientations can be induced is a new feature in the field of homopolypeptide based alignment media.

Furthermore, we were interested whether PPA is also compatible with flexible molecules regarding the applicability of this alignment medium for common usage. Therefore, we chose (–)-β-citronellol as flexible analyte and prepared an LLC-phase of 10.1% (w/w) PPDA in [D₂]TCE and recorded CLIP-HSQC spectra (Supporting Information; Figure 13).

The obtained anisotropic spectra show well separated signals and the line width of the signals is comparable to those of the rigid analytes IPC or β-pinene and the error on RDC extraction is with <0.5 Hz rather small. 11 of 13 RDCs were extracted. For the diastereotopic protons on C5 RDCs could not be obtained due to signal overlap already in the isotropic spectra (for RDCs and full spectra see the Supporting Information).

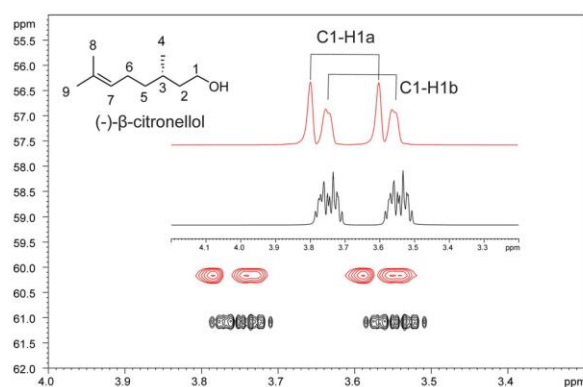


Figure 13. Section of CLIP-HSQC spectra of an isotropic sample of (–)-β-citronellol (black) and an anisotropic sample of (–)-β-citronellol in an LLC-phase of 10.1% (w/w) PPDA (red) in [D₂]TCE showing well separated signals of C1–H1a and C1–H1b measured at 700 MHz at 300 K. For full spectra and RDCs see the Supporting Information.

Conclusions

The D- and L-configured high molecular weight poly-β-phenethylaspartates were synthesized and successfully applied as new helically chiral enantiodifferentiating alignment media, achieving the highest enantiodifferentiation for IPC and β-pinene which has been observed for a homopolypeptide-based alignment medium so far. The obtained 5D-β-angles confirm the accuracy of the RDC approach as well as the quality of the alignment medium. Furthermore the thermoresponsivity of the obtained polyaspartate-based alignment medium allowed for measuring RDCs of an analyte in one polymer at two different temperatures. This opens up the opportunity to measure different orientations of an analyte in one polymer in two different helix conformations in just one sample. The obtained 5D-β-angles show that the resulting media are diastereomeric. Additionally, our investigations may contribute to a further understanding of the interaction between analyte and alignment medium as well as the complexity of the alignment and enantiodifferentiation process.

Experimental Section

Experimental details for phase preparations, sample compositions as well as details on NMR-experiments and orientational properties including fit parameters can be found in the Supporting Information.

Synthesis of β-phenethyl-D-aspartate

According to the synthesis of β-benzylaspartate by Albert et al.,^[20] 15.0 g (112.7 mmol; 1.0 equiv) of D-aspartic acid and 15.0 g of Na₂SO₄ were suspended in 170 mL phenethylalcohol. 31.0 mL of HBF₄ diethyl ether complex (54% HBF₄ in Et₂O, 227 mmol, 2.0 equiv) were added and the reaction mixture was stirred over night at 60 °C. After cooling the suspension down to RT 100 mL THF were added and filtered through Celite®. To the clear solution 34 mL (244 mmol; 2.2 equiv) of Et₃N were added and the ester precipitated. The THF was evaporated leading to a highly viscous suspension. A mixture of ethyl acetate/ethanol (4:1; 800 mL) was added to dissolve ammonium salts and the suspension was stirred for 15 min. Afterwards the product mixture was filtered and the filter cake was washed three times with 50 mL of the ethyl acetate/ethanol mixture. The crude product was dried in vacuo and recrystallized twice with 12 mL g^{–1} of a (1:2) ethanol/water mixture to give β-phenethyl-D-aspartate (10.7 g, 45% yield; for β-phenethyl-L-aspartate: 54%) as white shiny flakes.

¹H NMR (400 MHz, [D₆]DMSO + DCl, 300 K): δ = 2.86 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 6-H₂); 2.93 (m, 3-H₂), 4.00–4.16 (m, 2-H₁), 4.20 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 5-H₂); 7.10–7.30 (m, 8-H₂, 9-H₂, 10-H₁), 8.70 ppm (br, 11-H₁); ¹³C NMR (100 MHz, [D₆]DMSO + DCl, 300 K): δ = 34.3 (6-C), 34.5 (3-C), 48.6 (2-C), 65.8 (5-C), 126.9 (10-C), 128.9 (8-C), 129.3 (9-C), 138.2 (7-C), 169.7 ppm (1-C, 4-C).

Synthesis of β-phenethyl-D-aspartate-N-carboxyanhydride (NCA)

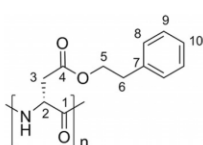
The synthesis and purification of the NCA was performed under Ar-atmosphere and all glassware was flame-dried three times prior to use. Based on the protocol of Fuller et al.^[21] 10.6 g (44.5 mmol, 1.0 equiv) β-phenethyl-D-aspartate were dissolved in 100 mL THF_{abs.}, 29.0 mL (20% w/w dissolved in toluene, 53 mmol, 1.2 equiv) phosgene solution were added and stirred at 40 °C for 2 h and at RT for an additional 18 h. The clear solution was filtered with 0.4 μm syringe filters and added to 380 mL of *n*-hexane_{abs.} at –28 °C to allow for crystallization. The crude product was filtered and washed three times with 20 mL *n*-hexane_{abs.} and dried in vacuo. The obtained white powder was dissolved in THF (6 mL g^{–1}) and again filtered. The resulting solution was overlaid with *n*-hexane_{abs.} (30 mL g^{–1}) using a syringe pump. After crystallization over night the obtained colorless long needles were removed by filtration, washed with *n*-hexane_{abs.} and dried in vacuo. This recrystallization method is applied two times to give highly purified NCA (7.1 g, 60.5% yield; for β-phenethyl-L-aspartate-N-carboxyanhydride: 62%).

¹H NMR (400 MHz, [D₆]THF, 300 K) δ = 2.84–2.88 (m, 3-H₂), 2.90 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 6-H₂), 4.30 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 5-H₂), 4.56 (m, 2-H₁), 7.15–

7.28 (m, 8-H₂, 9-H₂, 10-H₁), 8.00 ppm (br, 12-H₁); ¹³C NMR (100 MHz, [D₈]THF, 300 K): δ = 35.6 (6-C), 36.4 (3-C), 54.7 (2-C), 66.3 (5-C), 127.2 (10-C), 129.1 (8-C), 129.5 (9-C), 138.6 (7-C), 152.7 (11-C), 170.0 (4-C), 170.9 ppm (1-C).

Synthesis of poly-β-phenethyl-D-aspartate

4.8 g (18.2 mmol, 1.0 equiv) β-phenethylaspartate-NCA were dissolved in 100 mL degassed THF_{abs} in a glovebox under Ar. 17.0 μL (0.12 mmol, M/I = 150:1) degassed Et₃N_{abs} were added via Hamilton syringe. The clear solution was stirred for 5 days and after 3 days the polymer started to precipitate. One third of the solvent was evaporated and the resulting viscous suspension was added dropwise to 600 mL acidic methanol (1 mM HCl). The precipitate was filtered and dried in vacuo before redissolving it in 30 mL chloroform.



This highly viscous solution was added dropwise to 600 mL of methanol. 2.8 g (65% yield; for Poly-β-phenethyl-L-aspartate: 38%) Poly-β-phenethyl-D-aspartate was obtained as colorless amorphous flakes.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.56 (br, 6-H₂), 2.90 (br, 3-H₂), 4.00 (br, 2-H₁), 4.20–4.50 (br, 5-H₂), 7.00–7.30 ppm (m, 8-H₂, 9-H₂, 10-H₁).

The synthesis of the corresponding L-compounds was carried out accordingly. Yields are given above.

Acknowledgements

The authors thank Volker Schmidts for support regarding the use of the software RDC@hotFCHT, Alessa Scholz (née Hofstädter) and Timo Imhof for synthesizing PLLA, Felix Roth for help with the 10 mm sample set-up and Robert Luxenhofer for the initial help with molecular weight determination. The authors would also like to thank FOR 1583 (DFG; TH1115/8-1) for financial support.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: helix reversal • homopolyaspartate • liquid crystals • NMR spectroscopy • residual dipolar couplings

- [1] a) V. Schmidts, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 54–60; b) R. R. Gil, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7222–7224; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7360–7362; c) G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493; d) C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673–5685; e) C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. A* **2007**, *30*, 65–80.
[2] a) D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) A. W.

- Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, *92*, 411–415; c) F. A. L. Anet, A. J. R. Bourne, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250–5251.
[3] a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15; b) C. A. G. Haasnoot, F. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
[4] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, *278*, 1111–1114.
[5] a) A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652–9656; b) M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2000**, 1113–1114.
[6] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281–287.
[7] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342–10346.
[8] a) G.-W. Li, J.-M. Cao, W. Zong, L. Hu, M.-L. Hu, R. X. Tan, H. Sun, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7653–7656; b) M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241–243.
[9] a) A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 45–52; b) N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8459–8463.
[10] a) B. Luy, *J. Indian Inst. Sci.* **2010**, *90*, 119–132; b) P. Lesot, C. Aroulanda, H. Zimmermann, Z. Luz, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2330–2375.
[11] a) E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102–6211; b) K. Akagi, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5354–5401.
[12] J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039–4070.
[13] a) J. F. Yan, G. Vanderkooi, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2713–2726; b) M. D. Zotti, F. Formaggio, M. Crisma, C. Peggion, A. Morretto, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.* **2014**, *20*, 307–322.
[14] a) E. R. Blout, R. H. Karlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1259–1260; b) M. Goodman, A. M. Felix, C. M. Deber, A. R. Brause, G. Schwartz, *Biopolymers* **1963**, *1*, 371–400.
[15] A. Abe, S. Okamoto, N. Kimura, K. Tamura, H. Onigawara, J. Watanabe, *Acta Polymerica* **1993**, *44*, 54–56.
[16] J. Watanabe, S. Okamoto, A. Abe, *Liquid Cryst.* **1993**, *15*, 259–263.
[17] A. Abe, H. Furuya, S. Okamoto, *Pept. Sci.* **1997**, *43*, 405–412.
[18] J. Luijten, E. J. Vorenkamp, A. J. Schouten, *Langmuir* **2007**, *23*, 10772–10778.
[19] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254–260.
[20] R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, H. Kandolf, *Synthesis* **1987**, 635–637.
[21] W. D. Fuller, M. S. Verlander, M. Goodman, *Biopolymers* **1976**, *15*, 1869–1871.
[22] L. Onsager, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1949**, *51*, 627–659.
[23] a) A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734–740; b) S. Hansmann, T. Larem, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1324–1329; c) S. Hansmann, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9114–9121.
[24] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322.
[25] a) R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7157–7167; b) C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708–6712; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6836–6840.
[26] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2047–2055.
[27] a) F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. A* **2004**, *21*, 10–21; b) T. Montag, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2271–2274.

Manuscript received: June 22, 2017

Accepted manuscript online: August 24, 2017

Version of record online: September 18, 2017

CHEMISTRY

A **European** Journal

Supporting Information

Polyaspartates as Thermoresponsive Enantiodifferentiating Helically Chiral Alignment Media for Anisotropic NMR Spectroscopy

Mira Schwab, Dominik Herold, and Christina M. Thiele^{*[a]}

[chem_201702884_sm_miscellaneous_information.pdf](#)

**POLYASPARTATES AS THERMORESPONSIVE ENANTIODIFFERENTIATING HELICALLY CHIRAL
ALIGNMENT MEDIA FOR ANISOTROPIC NMR-SPECTROSCOPY**

Mira Schwab, Dominik Herold, Christina M. Thiele *

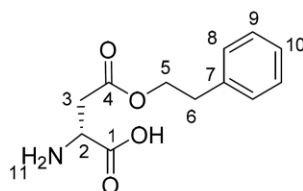
Clemens-Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Universität Darmstadt, Alarich-Weiss Strasse 4, 64287 Darmstadt, Germany, e-mail: cthiele@thielelab.de

| | |
|--|-----|
| 1. Experimental details | S2 |
| 2. Polymer characterization data | S5 |
| 2.1 Circular dichroism spectroscopy | S5 |
| 2.2 Gel permeation chromatography (GPC) | S5 |
| 3. NMR-studies | S6 |
| 3.1 Anisotropic sample preparation | S6 |
| 4. NMR-experiment conditions | S9 |
| 4.1. NMR-spectra | S13 |
| 5. Determination of RDCs | S20 |
| 5.1 Determined RDCs at 300 K | S20 |
| 5.1.1 RDCs of IPC at 300 K | S22 |
| 5.1.2 RDCs of β -pinene at 300 K | S23 |
| 5.1.3 RDCs of (-)- β -citronellol at 300 K | S27 |
| 5.2 Helix reversal between 343 K and 403 K | S28 |
| 5.3 RDCs determined at HT | S30 |
| 5.3.1 RDCs of IPC determined at HT | S30 |
| 5.3.2 RDCs of β -pinene determined at HT | S33 |
| 6. Calculation of orientational properties | S36 |
| 6.1 Orientational properties at 300 K | S37 |
| 6.2 Orientational properties at 383/393 K | S39 |
| 7. References | S41 |

1. Experimental details

Synthesis of β -phenethyl-*D*-aspartate

According to the synthesis of β -benzylaspartate by Albert et al.,^[1] 15.0 g (112.7 mmol; 1.0 equiv.) of *D*-aspartic acid and 15.0 g of Na₂SO₄ were suspended in 170 mL 2-phenethylalcohol. 31.0 mL of HBF₄ diethyl ether complex (54% HBF₄ in Et₂O, 227 mmol, 2.0 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred over night at 60 °C. After cooling the suspension down to r.t. 100 mL THF were added and filtered through celite®. To the clear solution 34 mL (244 mmol; 2.2 equiv.) of Et₃N were added and the ester precipitated. The THF was evaporated leading to a highly viscous suspension. A mixture of ethyl acetate/ethanol (4:1; 800 mL) was added to dissolve ammonium salts and the suspension was stirred for 15 min. Afterwards the product mixture was filtered and the filter cake was washed three times with 50 mL of the ethyl acetate/ethanol mixture. The crude product was dried in vacuo and recrystallized twice with 12 mL/g of a (1:2) ethanol/water mixture to give β -phenethyl-*D*-aspartate (10.7 g, 45% yield; for β -phenethyl-*L*-aspartate: 54%) as white shiny flakes.



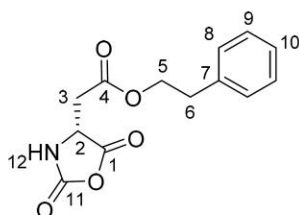
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆+DCI, 300 K): δ = 2.86 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 6-H₂); 2.93 (m, 3-H₂), 4.0-4.16 (m, 2-H₁), 4.2 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 5-H₂); 7.1-7.3 (m, 8-H₂, 9-H₂, 10 H₁), 8.7 (br, 11-H_x) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆+DCI, 300 K): δ = 34.3 (6-C), 34.5 (3-C), 48.6 (2-C), 65.8 (5-C), 126.9 (10-C), 128.9 (8-C), 129.3 (9-C), 138.2 (7 C), 169.7 (1-C, 4-C) ppm.

Synthesis of β -phenethyl-*D*-aspartate-*N*-carboxyanhydride (NCA)

The synthesis and purification of the NCA was performed under Ar-atmosphere and all glassware was three times flame dried prior to use. Based on the protocol of Fuller et al.^[2] 10.6 g (44.5 mmol, 1.0 equiv.) β -phenethyl-*D*-aspartate were dissolved in 100 mL THF_{abs.}, 29.0 mL (20% (w/w) dissolved in toluene, 53 mmol, 1.2 equiv.) phosgene solution were added and stirred at 40 °C for 2 h and at r.t. for an additional 18 h. The clear solution

was filtered with 0.4 μm syringe filters and added to 380 mL of *n*-hexane_{abs.} at -28 °C to allow for crystallization. The crude product was filtered and washed three times with 20 mL *n*-hexane_{abs.} and dried in vacuo. The obtained white powder was dissolved in THF (6 mL/g) and again filtered. The resulting solution was overlayed with *n*-hexane_{abs.} (30 mL/g) using a syringe pump. After crystallization over night the obtained colorless long needles were removed by filtration, washed with *n*-hexane_{abs.} and dried in vacuo. This recrystallization method is applied two times to give highly purified NCA (7.1 g, 60.5% yield; for β -phenethyl-L-aspartate-*N*-carboxyanhydride: 62%).

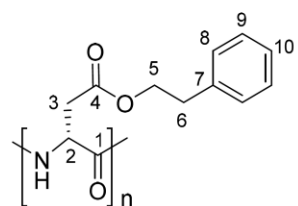


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, THF- d_8 , 300 K) δ = 2.84-2.88 (m, 3- H_2), 2.9 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, 6- H_2), 4.3 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, 5- H_2), 4.56 (m, 2- H_1), 7.15-7.28 (m, 8- H_2 , 9- H_2 , 10- H_1), 8.0 (br, 12- H_1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, THF- d_8 , 300 K): δ = 35.6 (6-C), 36.4 (3-C), 54.7 (2-C), 66.3 (5-C), 127.2 (10-C), 129.1 (8-C), 129.5 (9-C), 138.6 (7-C), 152.7 (11-C), 170.0 (4-C), 170.9 (1-C) ppm.

Synthesis of Poly- β -phenethyl-D-aspartate

4.8 g (18.2 mmol, 1 equiv.) β -phenethyl-*D*-aspartate-NCA were dissolved in 100 mL degassed THF_{abs.} in a glove-box under Ar. 17.0 μL (0.12 mmol, M/I= 150:1) degassed Et₃N_{abs.} were added via Hamilton syringe. The clear solution was stirred for 5 days and after 3 days the polymer started to precipitate. One third of the solvent was evaporated and the resulting viscous suspension was added dropwise to 600 mL acidic methanol (1 mM HCl). The precipitate was filtered and dried in vacuo before redissolving it in 30 mL chloroform. This highly viscous solution was added dropwise to 600 mL of methanol. 2.8 g (65% yield; for Poly- β -phenethyl-L-aspartate: 38%) Poly- β -phenethyl-*D*-aspartate were obtained as colorless amorphous flakes.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.56 (br, 6- H_2), 2.9 (br, 3- H_2), 4.0 (br, 2- H_1), 4.2-4.5 (br, 5- H_2), 7.0-7.3 (m, 8- H_2 , 9- H_2 , 10- H_1) ppm.

The synthesis of the corresponding L compounds was carried out accordingly. Yields are given above.

2. Polymer characterization data

2.1 Circular dichroism spectroscopy

CD-spectra were recorded on a JASCO J-810 spectrometer at room temperature. All measurements were performed in a 0.01 mm cuvette and the sample concentration was ~1% polymer in TCE. No quantitative results are obtained since the TCE evaporates quickly in the 0.01 mm cuvette. The P- and M-helix assignment was done according to literature.^[3]

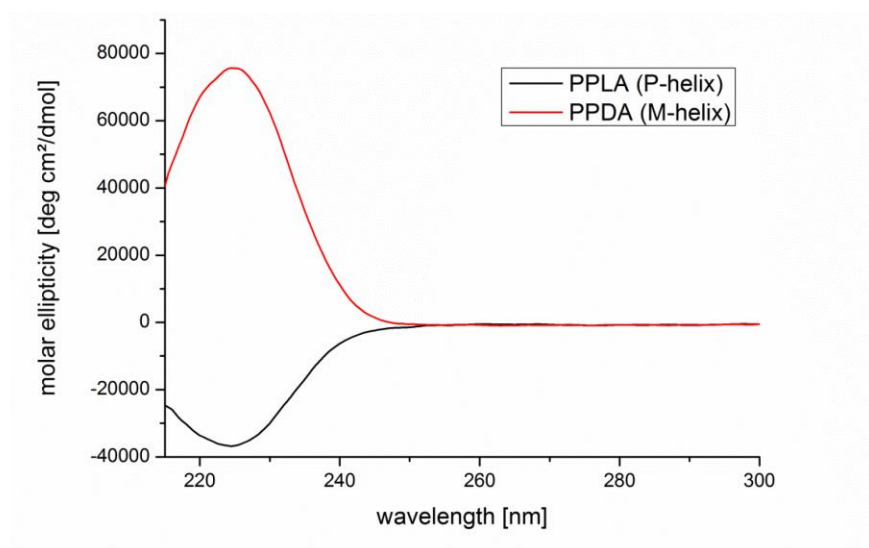


Figure SI-1. CD-spectra of PPLA and PPDA measured in TCE.

2.2 Gel permeation chromatography (GPC)

Gel permeation chromatography was performed using one pre-column and three main columns (10^3 Å, 10^5 Å, 10^7 Å) in an oven at 25 °C in chloroform at a flow rate of 1 mL/min. The utilized detector was a JASCO UV975-detector operating at 258 nm. Calibration was done by using polystyrene standards and the chromatograms were analyzed with WinGPC. The concentration was typically 0.5 mg/mL and one drop of toluene was added as internal standard. All solutions were filtered via 0.2 µm PTFE filter and 50 µL or 100 µL of this solution were injected. For data see footnote in Table SI-1.

3. NMR-studies

3.1 Anisotropic sample preparation

For the low temperature (LT) NMR-measurements at 300 K all anisotropic samples were prepared directly in a 5 mm NMR tube. 80-110 mg of the corresponding polyphenethylaspartate (*D* or *L*) was weighted into the NMR tube and the required amount of deuterated tetrachloroethane (TCE-*d*₂) was added. To dissolve the polymer, the sample tube was centrifuged back and forth with 1000 rpm and then the analyte and a DMSO-*d*₆ capillary (for calibration and to provide a lock signal) were added. For homogenization the entire sample was centrifuged back and forth again with 1000 rpm. All samples were checked for homogeneity by quadrupolar splittings $|\Delta\nu_Q|$ of the solvent in ²H-NMR spectra. ²H-Images^[4] were used to check for shim quality and to guarantee spatial homogeneity. A summary of all samples measured at 300 K is given in Table SI-1.

Table SI-1. Summary of all samples measured at 300 K.

| entry | polymer | m _{solvent} [mg] | m _{polymer} [mg] | analyte | m _{analyte} [mg] | w _{polymer} ^[a] [wt.-%] | w _{analyte} ^[b] [wt.-%] | $ \Delta\nu_Q $ [Hz] |
|-------|---------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|--|--|-------------------------|
| 1 | PPDA ^[c] | 626.3 | 110.4 | (-)-IPC | 12.8 | 15.0 | 10.4 | 764 |
| 2 | PPDA ^[c] | 566.1 | 100.1 | (+)-IPC | 12.1 | 15.0 | 11.0 | 757 |
| 3 | PPLA ^[d] | 589.9 | 103.5 | (+)-IPC | 12.8 | 14.9 | 10.8 | 779 |
| 4 | PPLA ^[d] | 580.0 | 102.5 | (-)-IPC | 12.8 | 15.0 | 11.1 | 803 |
| 5 | PPDA ^[c] | 814.8 | 80.5 | (-)-β-pinene | 13.1 | 9.0 | 14.0 | 411 |
| 6 | PPDA ^[c] | 815.0 | 80.6 | (+)-β-pinene | 13.9 | 9.0 | 14.7 | 406 |
| 7 | PPLA ^[e] | 815.0 | 80.2 | (+)-β-pinene | 20.3 | 9.0 | 20.2 | 404 |
| 8 | PPLA ^[e] | 818.4 | 80.8 | (-)-β-pinene | 15.2 | 9.0 | 15.8 | 398 |
| 9 | PPDA ^[c] | 898.1 | 100.9 | (-)-β-citronellol | 18.5 | 10.1 | 18.3 | 430 |

[a] based on m_{TCE-*d*2};

[b] based on m_{polymer};

[c] M_w = 1.2·10⁶ g/mol, M_n = 4.9·10⁵ g/mol, PDI = 2.5;

[d] M_w = 8.3·10⁶ g/mol, M_n = 3.2·10⁵ g/mol, PDI = 2.5;

[e] M_w = 9.7·10⁵ g/mol, M_n = 2.0·10⁵ g/mol, PDI = 5.0

For the high temperature (HT) NMR measurements between 343 K and 403 K all anisotropic samples were prepared directly in a 5 mm NMR tube. 200 mg of the corresponding polyphenethylaspartate (D or L) was weighted into to the NMR tube, the required amount of deuterated tetrachloroethane (TCE- d_2) and the analyte was added. To dissolve the polymer, the sample tube was centrifuged back and forth with 1000 rpm and heated up in-between. Since the high temperature NMR-measurements were performed with a 10 mm HT-probe, an inverse DMSO- d_6 capillary (for calibration and to provide a lock signal) was set-up by adding the deuterated DMSO into the 10 mm tube and inserting the 5 mm tube into the 10 mm tube (see Fig. SI-2).

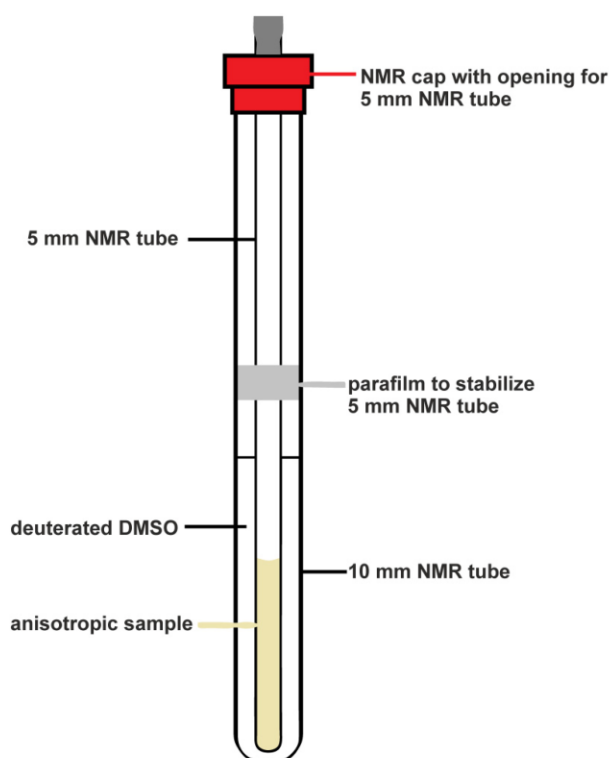


Fig. SI-2. Sample set-up of 10 mm NMR tube with inverse DMSO- d_6 capillary for high temperature measurements (343 K-403 K)

All samples were checked for homogeneity by the quadrupolar splittings $|\Delta\nu_Q|$ of the solvent in ^2H -NMR spectra. A summary of all HT samples is given in Table SI-2.

Table SI-2. Summary of all samples measured at high temperatures (343–403 K).

| entry | polymer | m _{polymer} [mg] | m _{solvent} [mg] | analyte | m _{analyte} [mg] | W _{polymer} ^[a] [wt.-%] | W _{analyte} ^[b] [wt.-%] |
|-------|---------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|--|--|
| 1 | PPDA ^[c] | 197.9 | 595.6 | (-)-IPC | 52.7 | 24.9 | 21.0 |
| 2 | PPDA ^[c] | 207.1 | 618.9 | (+)-IPC | 55.7 | 25.1 | 21.2 |
| 3 | PPLA ^[d] | 202.2 | 600.3 | (+)-IPC | 51.0 | 25.2 | 20.1 |
| 4 | PPLA ^[d] | 205.6 | 619.6 | (-)-IPC | 51.4 | 24.9 | 20.0 |
| 5 | PPDA ^[c] | 202.4 | 602.0 | (-)- β -pinene | 63.6 | 25.2 | 23.9 |
| 6 | PPDA ^[c] | 199.7 | 610.3 | (+)- β -pinene | 62.7 | 24.7 | 23.9 |
| 7 | PPLA ^[d] | 194.1 | 580.9 | (+)- β -pinene | 60.2 | 25.0 | 23.7 |
| 8 | PPLA ^[d] | 203.8 | 624.3 | (-)- β -pinene | 61.8 | 24.6 | 23.3 |

[a] based on m_{TCE-d2};

[b] based on m_{polymer};

[c] M_w = 1.2·10⁶ g/mol, M_n = 4.9·10⁵ g/mol, PDI = 2.5;

[d] M_w = 8.3·10⁶ g/mol, M_n = 3.2·10⁵ g/mol, PDI = 2.5;

4. NMR-experiment conditions

Spectra of isotropic samples of IPC and β -pinene in TCE- d_2 were recorded on a 400 MHz (Bruker AVANCE III HD, equipped with a BBFO smart probe) spectrometer as well as on a 700 MHz (Bruker AVANCE III HD, equipped with a QCI cryo probe ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$ - $^{31}\text{P}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}/^2\text{H}$) with z-gradient) spectrometer at 300 K. All LT (300 K) anisotropic samples were measured on the 700 MHz spectrometer. Spectra of HT (343 K-403 K) anisotropic samples were recorded on the 400 MHz spectrometer with a 10 mm probe (selective ^{13}C -observe probe (^{13}C - $^1\text{H}/^{19}\text{F}/^2\text{H}$) with extended temperature range) with z-gradient.

For LT measurements the total coupling constants (1T) and scalar coupling constants (1J) were extracted from CLIP-HSQC^[5] experiments (INEPT delay of 145 Hz) with a total of 8k data points in the direct and 512 data points in the indirect dimension (NS = 8, DS = 32). LT spectra were processed using the qsine window function in both dimensions and a zero filling to 16k giving a digital resolution of 0.51 Hz/pt in F2 and a zero filling to 2k data points giving a digital resolution of 6.88 Hz/pt in F1 was applied. For HT experiments the total coupling constants (1T) were extracted from CLIP-HSQC spectra (INEPT delay of 145 Hz) with a total of 8k data points in the direct and 256 data points in the indirect dimension (NS = 64, DS = 16). HT spectra were processed using the qsine window function in both dimensions and a zero filling to 16k giving a digital resolution of 0.29 Hz/pt in F2. A zero filling to 1k data points giving a digital resolution of 7.86 Hz/pt in F1 was applied. For each coupling the corresponding trace of the CLIP-HSQC spectrum was extracted, subjected to an inverse Fourier transformation, processed and a zero order phase correction was applied. This spectrum was duplicated and by moving the spectra against each other until left and right signal of the doublet overlapped, the coupling constant was extracted. Errors on coupling constants were estimated by fitting signals to the left and right side of the signal.^{see below} In Table SI-3 isotropic one bond carbon proton coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ of (-)-IPC in TCE- d_2 measured at 400 MHz and 700 MHz spectrometer at 300 K, in Table SI-4 isotropic one bond carbon proton coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ of (+)- β -pinene in TCE- d_2 measured at 700 MHz spectrometer at 300 K and in Table SI-5 isotropic one bond carbon proton coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ of (-)- β -citronellol in TCE- d_2 measured at 700 MHz spectrometer at 300 K are given.

Table SI-3. One bond carbon proton coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ of (-)-IPC in TCE- d_2 at 300 K extracted from CLIP-HSQC spectra.

| coupling pair | $^1J_{\text{CH}}$ 400 MHz | $^1J_{\text{CH}}$ 700 MHz |
|---------------|---------------------------|---------------------------|
| | [Hz] | [Hz] |
| C1-H1 | 142.00 ± 0.3 | 141.52 ± 0.2 |
| C2-H2 | 126.46 ± 0.1 | 126.72 ± 0.3 |
| C3-H3 | 142.16 ± 0.1 | 142.29 ± 0.3 |
| C4-H4s | 126.90 ± 0.2 | 126.90 ± 0.2 |
| C4-H4a | 126.84 ± 0.2 | 126.89 ± 0.2 |
| C5-H5 | 142.23 ± 0.3 | 142.08 ± 0.2 |
| C7-H7s | 135.31 ± 0.2 | 135.54 ± 0.2 |
| C7-H7a | 136.83 ± 0.1 | 136.86 ± 0.2 |
| C8-H8 | 124.64 ± 0.1 | 124.74 ± 0.1 |
| C9-H9 | 123.67 ± 0.1 | 123.71 ± 0.1 |
| C10-H10 | 124.82 ± 0.1 | 124.89 ± 0.1 |

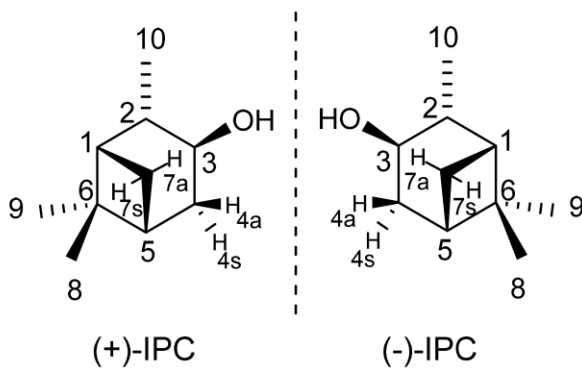
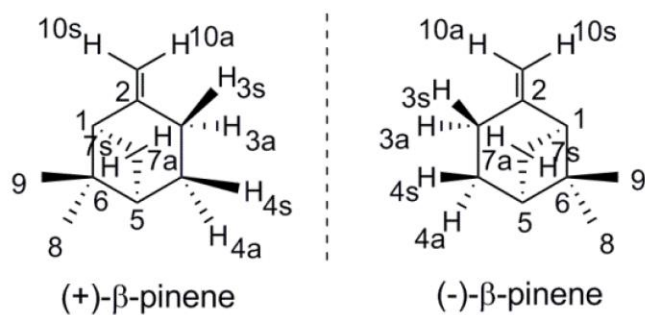


Table SI-4. One bond carbon proton coupling constants $^1J_{CH}$ of (+)- β -pinene in TCE- d_2 at 300 K extracted from CLIP-HSQC spectra.

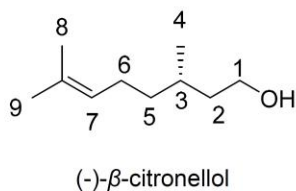
| coupling pair | $^1J_{CH}$ 700 MHz [Hz] |
|---------------|----------------------------|
| C1-H1 | 143.03 ± 0.08 |
| C3-H3s | 129.18 ± 0.05 |
| C3-H3a | 125.96 ± 0.05 |
| C4-H4s | 128.21 ± 0.05 |
| C4-H4a | 128.21 ± 0.05 |
| C5-H5 | 141.65 ± 0.03 |
| C7-H7s | 136.38 ± 0.10 |
| C7-H7a | 137.43 ± 0.08 |
| C8-H8 | 124.74 ± 0.05 |
| C9-H9 | 124.17 ± 0.05 |
| C10-H10s | 153.73 ± 0.10 |
| C10-H10a | 155.72 ± 0.10 |



S11

Table SI-5. One bond carbon proton coupling constants $^1J_{CH}$ of (-)- β -citronellol in TCE- d_2 at 300 K extracted from CLIP-HSQC spectra.

| coupling pair | $^1J_{CH}$ 700 MHz [Hz] |
|---------------|----------------------------|
| C1-H1a | 140.84 \pm 0.20 |
| C1-H1b | 140.84 \pm 0.20 |
| C2-H2a | 124.86 \pm 0.10 |
| C2-H2b | 124.23 \pm 0.10 |
| C3-H3 | 125.36 \pm 0.07 |
| C4-H4 | 124.55 \pm 0.1 |
| C5-H5a | -- |
| C5-H5b | -- |
| C6-H6a | 124.89 \pm 0.10 |
| C6-H6b | 124.89 \pm 0.10 |
| C7-H7 | 149.64 \pm 0.02 |
| C8-H8 | 125.23 \pm 0.02 |
| C9-H9 | 125.18 \pm 0.10 |



4.1. NMR-spectra

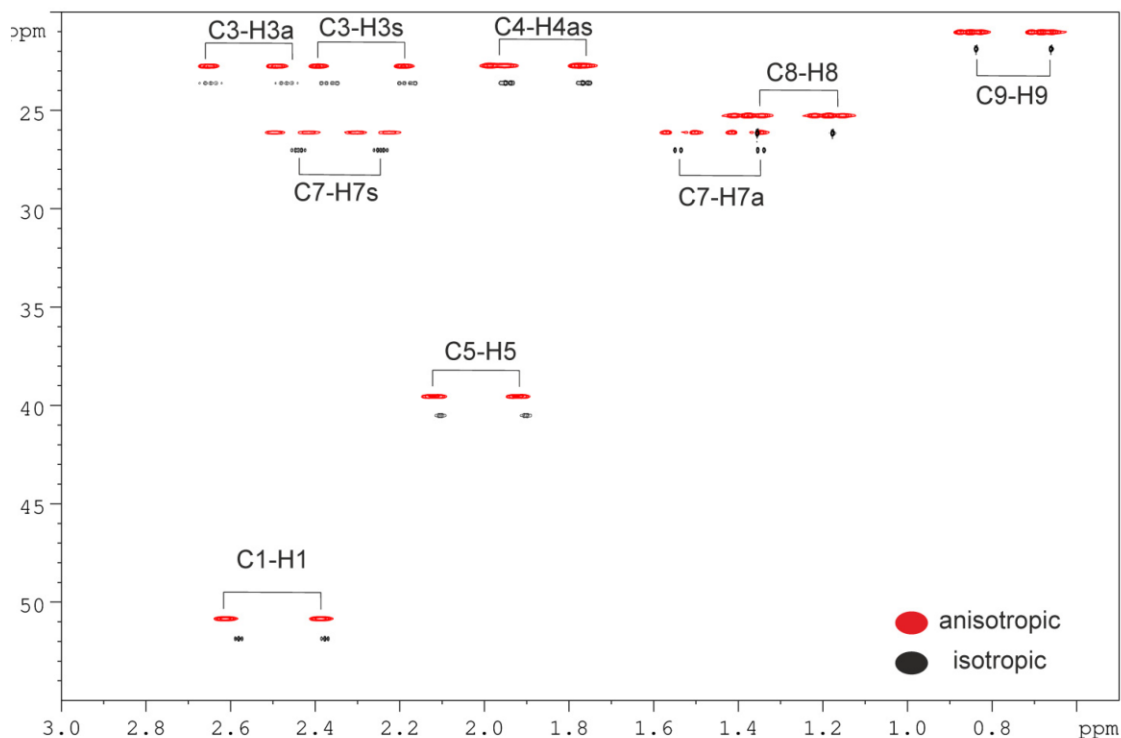
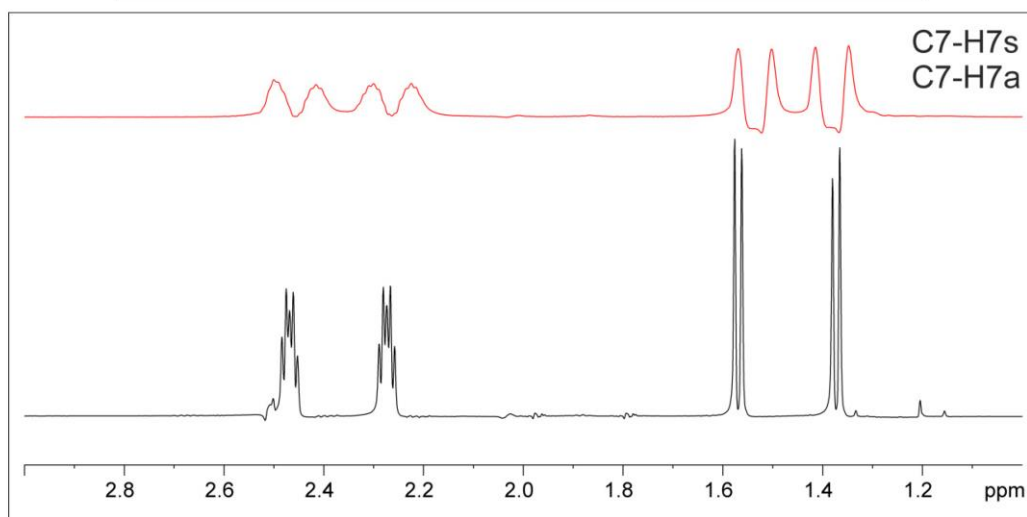
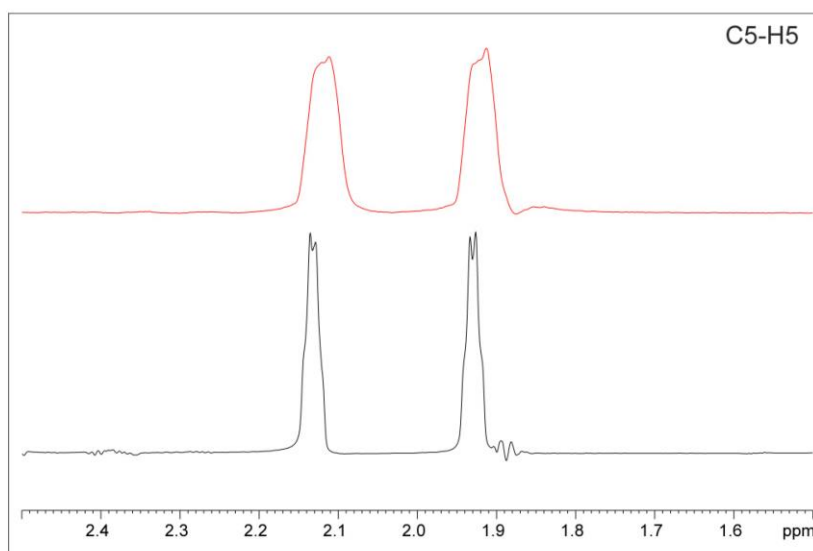
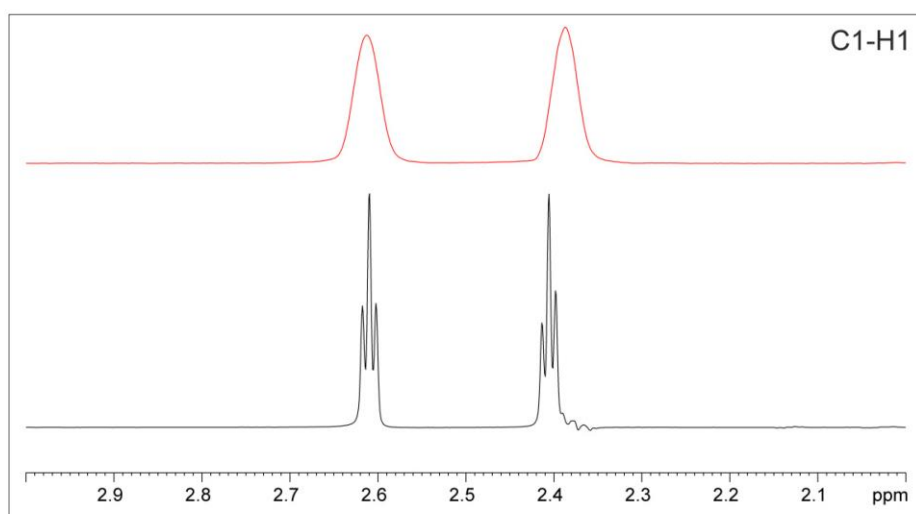
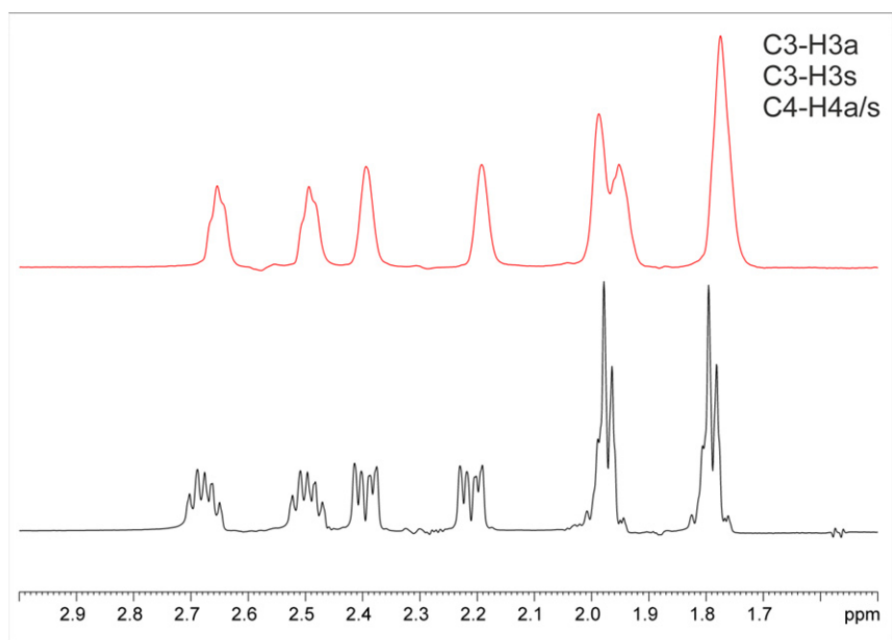
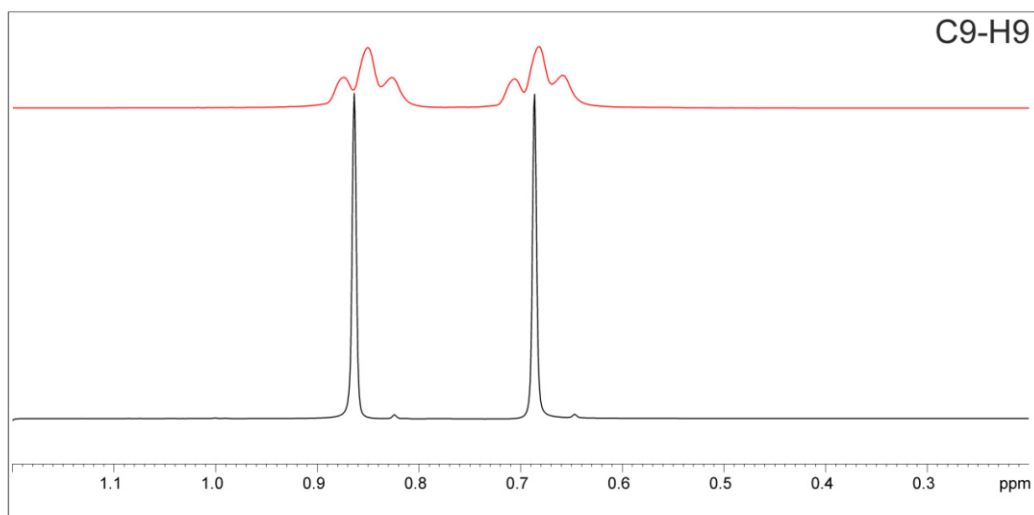
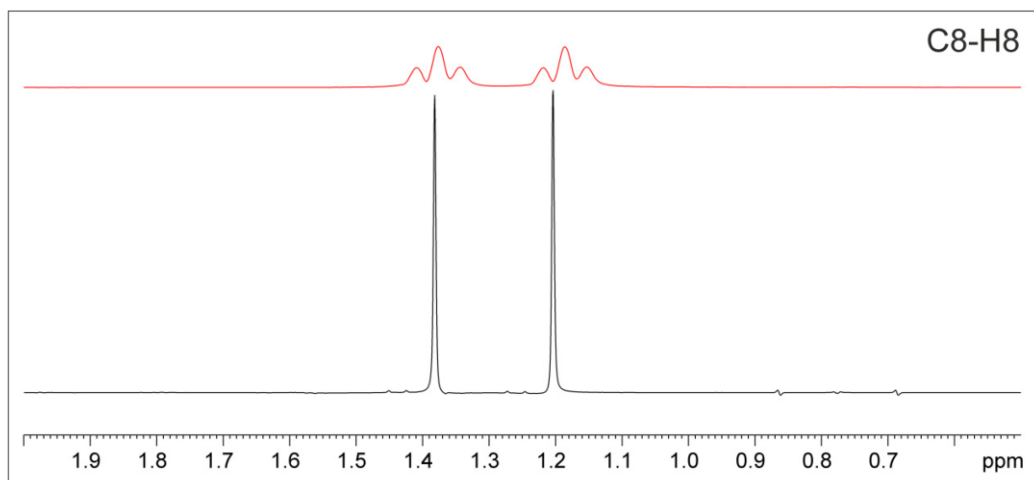


Figure SI-3. CLIP-HSQC spectrum of (+)- β -pinene in PPDA with a polymer concentration of 9% (w/w) in TCE-d_2 is shown in red. The isotropic CLIP-HSQC spectrum of (+)- β -pinene in TCE-d_2 is shown in black. In the following Figures traces of the corresponding signals are given with isotropic spectra shown in black and anisotropic spectra in red (couplings C10-H10a/C10-H10s are shown in main article).



S14



S15

We also measured spectra of a more flexible analyte to examine the orienting properties of PPA. Therefore we used (-)- β -citronellol.

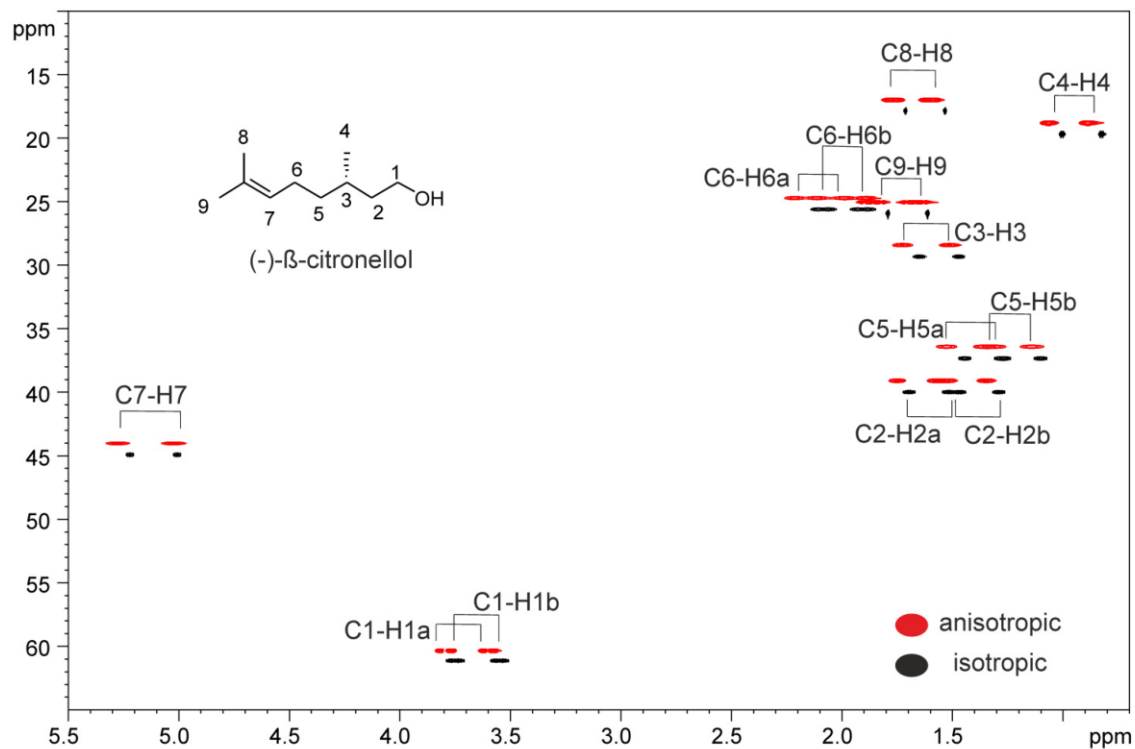
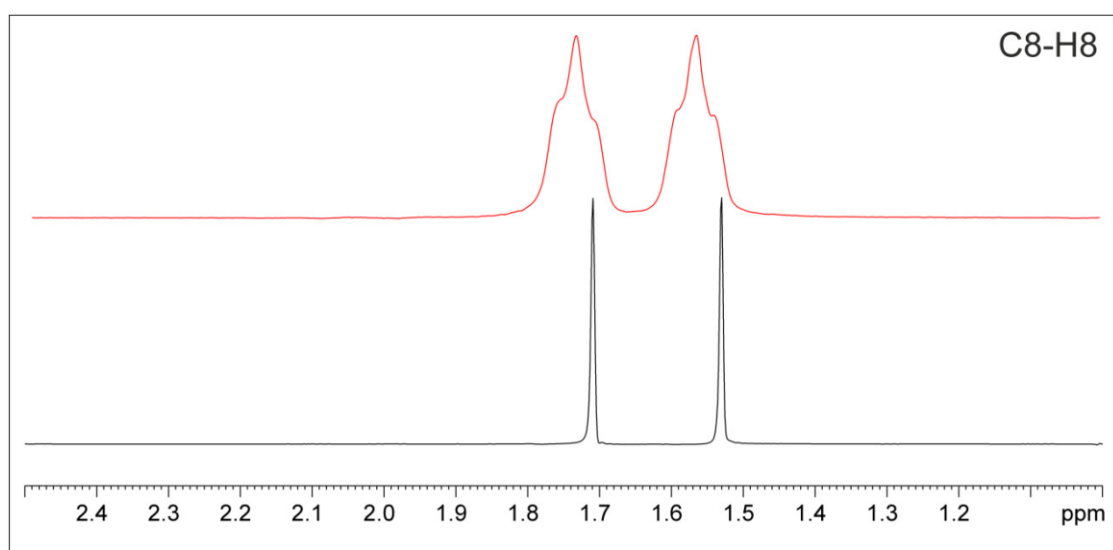
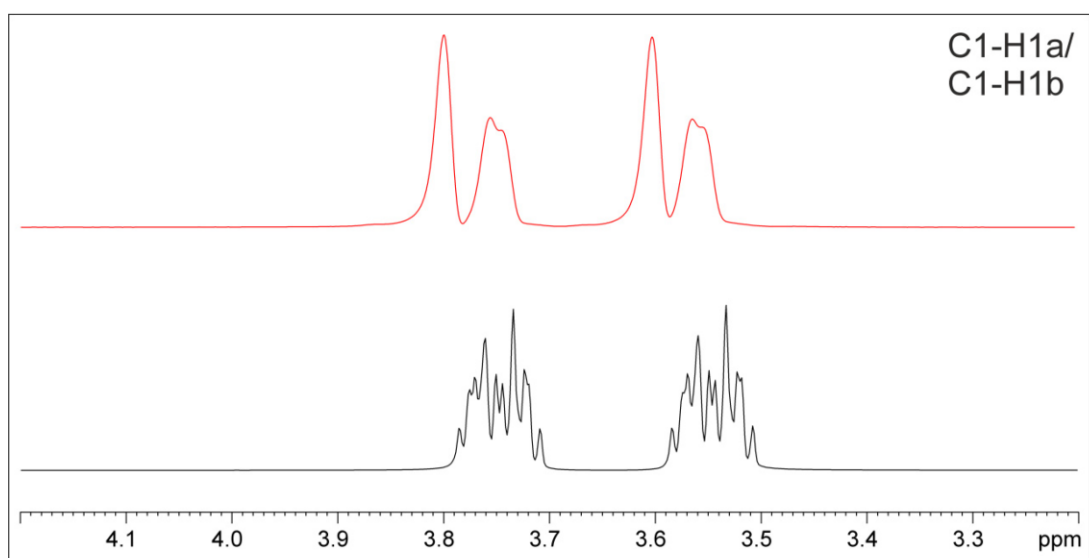
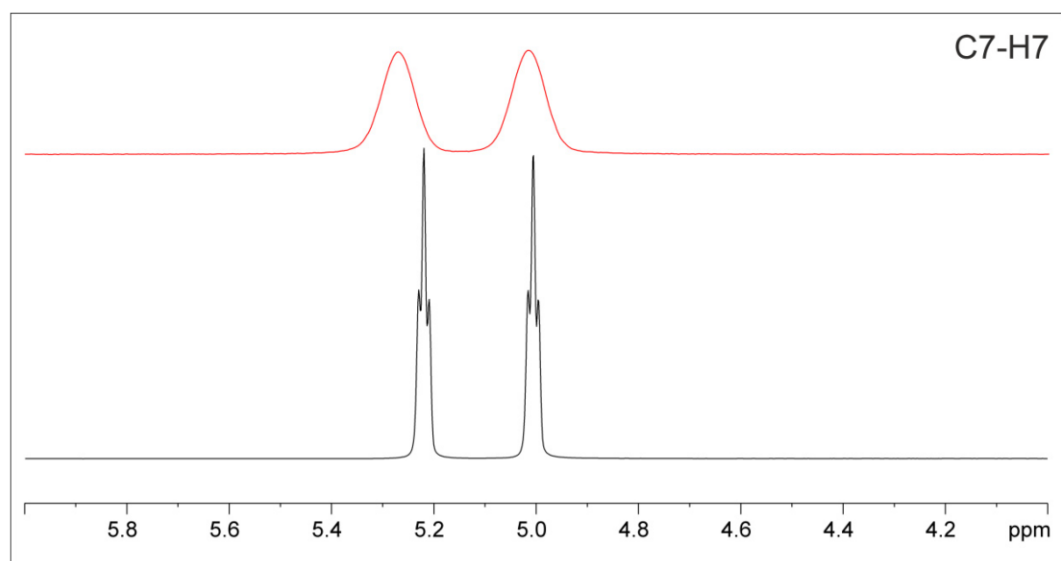
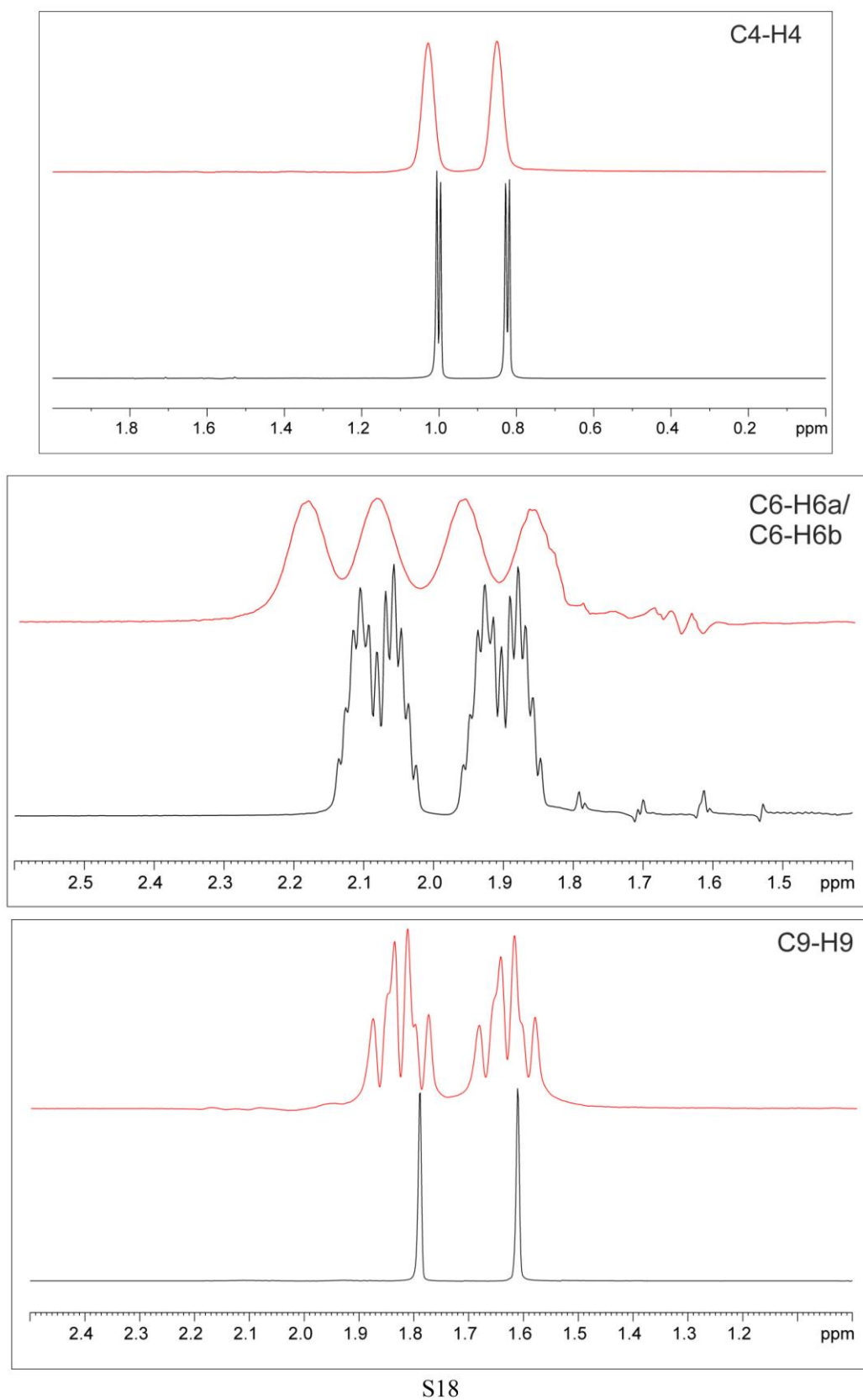
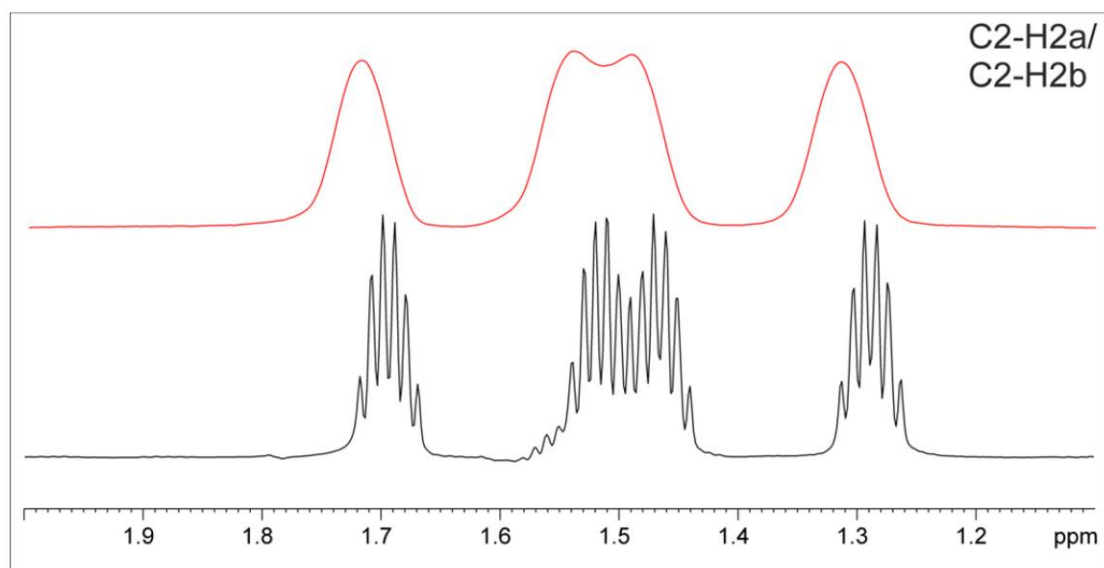
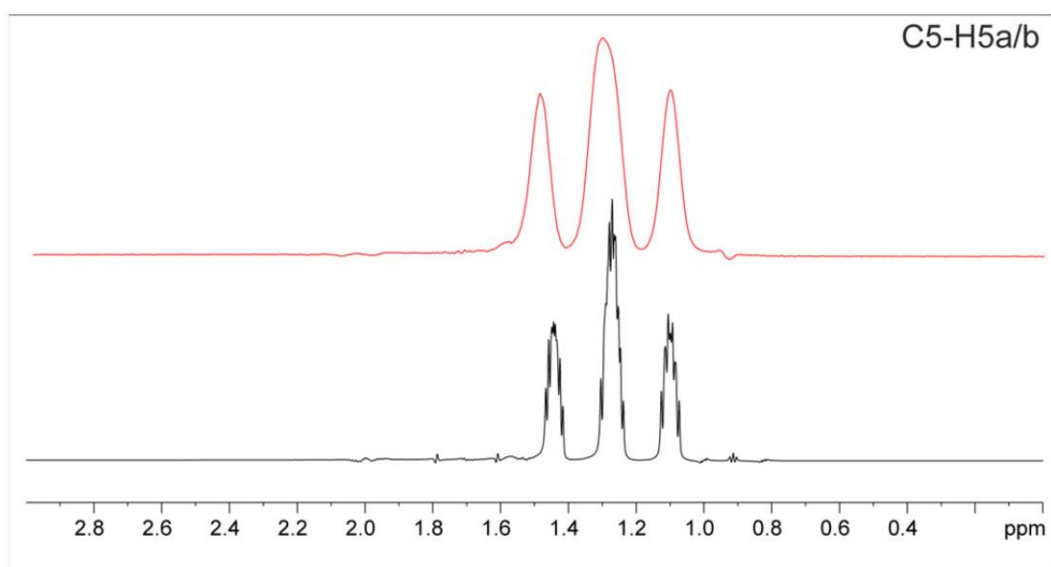
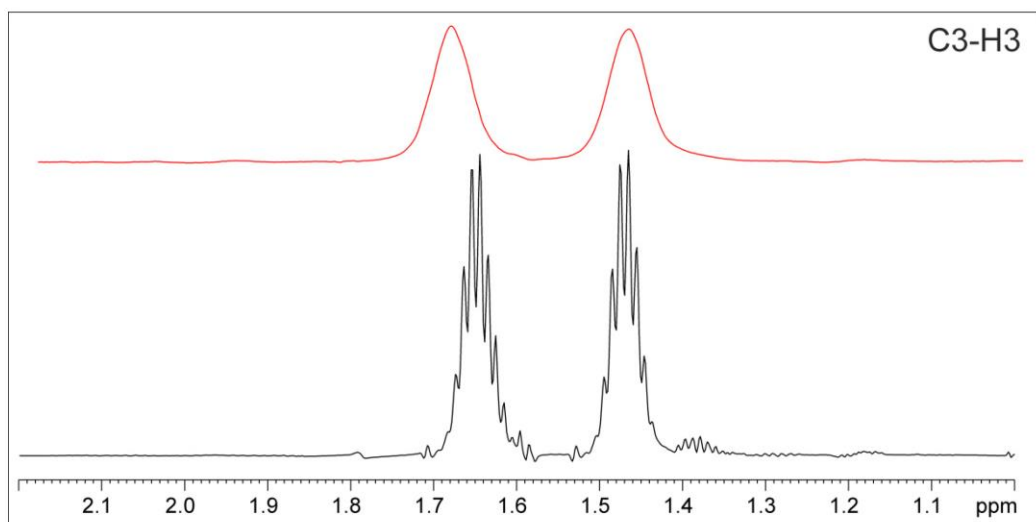


Figure SI-4. CLIP-HSQC spectrum of (-)- β -citronellol in PPDA with a polymer concentration of 10.1 % (w/w) in TCE-d_2 is shown in red. The isotropic CLIP-HSQC spectrum of (-)- β -citronellol in TCE-d_2 is shown in black. In the following figures traces of the corresponding signals are given with isotropic spectra shown in black and anisotropic spectra in red.



S17





S19

5. Determination of RDCs

The RDCs $^1D_{CH}$ are calculated from the total coupling $^1T_{CH}$ obtained from the anisotropic sample and $^1J_{CH}$ from the isotropic sample using $^1T_{CH} = ^1J_{CH} + 2\ ^1D_{CH}$. For methyl groups measured $^1D_{CH}$ were converted to the corresponding $^1D_{CC}$ according to literature, since only the latter are used for the determination of the order tensor.^[6] No additional scaling of the experimental value was applied as careful sample preparation already furnished reliably comparable datasets.

5.1 Determined RDCs at 300 K

For all anisotropic samples measured at 300 K the full width at half maximum of the quadrupolar splitting in the 2H -NMR spectrum was between 3 and 7 Hz. The RDCs obtained for IPC are summarized in Table SI-5 and RDCs obtained for β -pinene are summarized in Table SI-6.1. The error is generously estimated by the maximum difference between the left and right side of the signal.^{derived from [7]} This corresponds to two times the error usually taken.

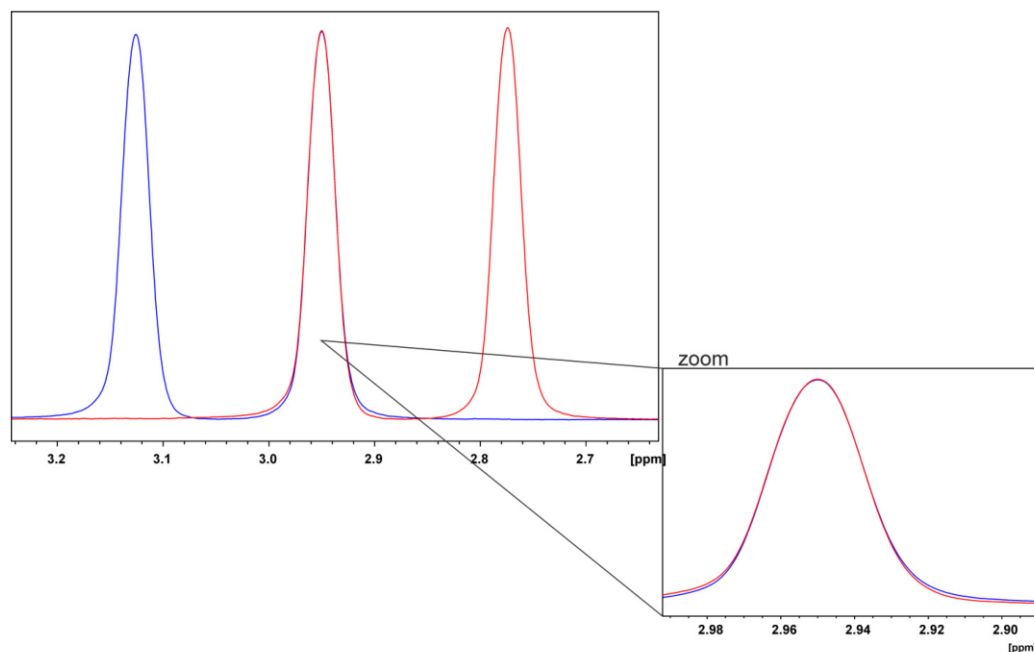


Figure SI-5. For RDC extraction 1D-spectra of the corresponding rows are overlaid and the error is generously estimated by the maximum difference between the left and the right side of the signal. The spectra show the signal for coupling C3-H3 of the rigid molecule (+)-IPC.

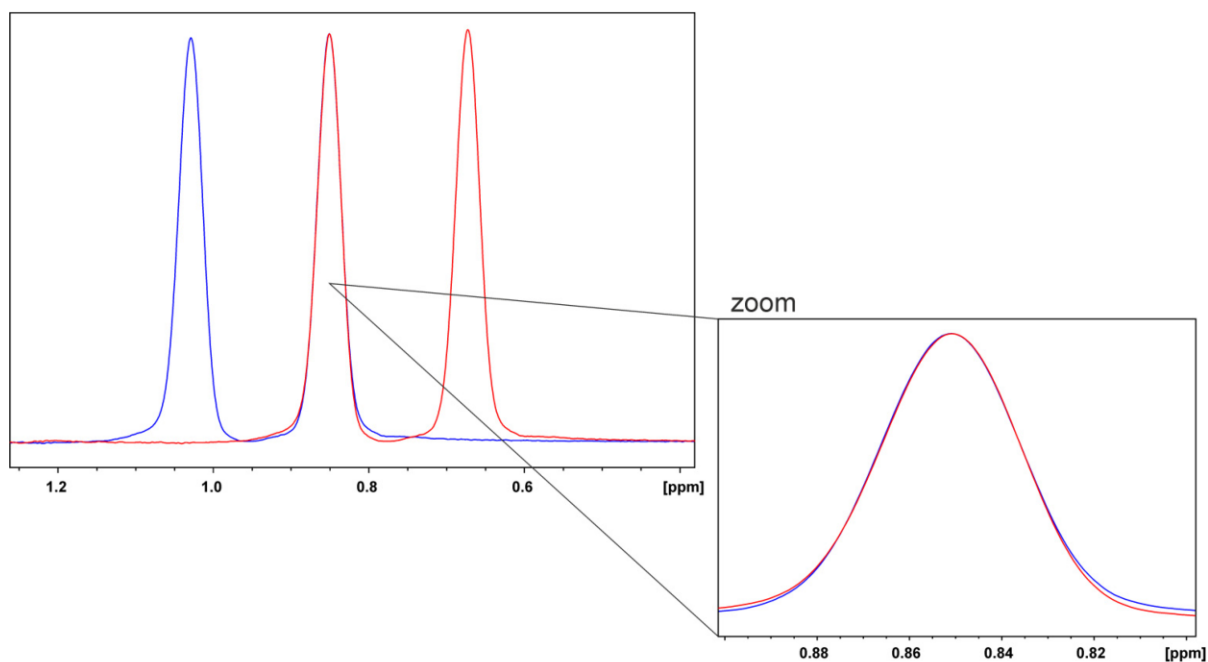


Figure SI-6. For RDC extraction 1D-spectra of the corresponding rows are overlaid and the error is generously estimated by the maximum difference between the left and the right side of the signal. The spectra show the signal for coupling C4-H4 of the flexible molecule (-)- β -citronellol.

5.1.1 RDCs of IPC at 300 K

Table SI-5. RDCs of (+)- or (-)-IPC in a LLC-phase of PPLA or PPDA in TCE- d_2 with 15% (w/w) obtained at 300 K extracted from CLIP-HSQC spectra.

| coupling pair | RDCs of (+)-IPC in PPLA [Hz] | RDCs of (+)-IPC in PPDA [Hz] | RDCs of (-)-IPC in PPLA [Hz] | RDCs of (-)-IPC in PPDA [Hz] |
|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| C1-H1 | 11.32 ± 4.0 | 8.54 ± 3.0 | 10.03 ± 2.5 | 11.26 ± 4.0 |
| C2-H2 | -5.20 ± 2.0 | -15.20 ± 3.0 | -16.58 ± 1.0 | -3.91 ± 2.0 |
| C3-H3 | -10.84 ± 0.5 | -9.54 ± 1.0 | -10.64 ± 1.0 | -10.34 ± 0.3 |
| C4-H4s | -8.94 ± 1.0 | -10.09 ± 1.0 | -12.05 ± 2.0 | -7.65 ± 0.5 |
| C4-H4a | 6.14 ± 1.0 | -5.79 ± 1.0 | -6.14 ± 2.0 | 6.49 ± 1.0 |
| C5-H5 | -26.49 ± 0.8 | -2.11 ± 0.8 | -2.44 ± 1.0 | -26.18 ± 1.0 |
| C7-H7s | 13.32 ± 1.0 | 12.99 ± 1.0 | 14.81 ± 1.0 | 12.83 ± 0.8 |
| C7-H7a | 18.66 ± 1.0 | -0.21 ± 1.0 | 0.65 ± 1.0 | 18.08 ± 1.0 |
| C8-H8 | -8.42 ± 1.0 | -5.71 ± 1.0 | -6.64 ± 1.0 | -8.26 ± 2.0 |
| C6-C8 | 2.12 ± 0.3 | 1.56 ± 0.3 | 1.81 ± 0.3 | 2.25 ± 0.5 |
| C9-H9 | 4.11 ± 1.5 | 4.75 ± 1.5 | 5.40 ± 1.0 | 4.11 ± 0.3 |
| C6-C9 | -1.03 ± 0.4 | -1.30 ± 0.4 | -1.47 ± 0.3 | -1.12 ± 0.1 |
| C10-H10 | 8.68 ± 0.6 | 3.16 ± 0.6 | 3.59 ± 1.0 | 8.38 ± 0.3 |
| C2-C10 | -2.18 ± 0.2 | -0.86 ± 0.2 | -0.98 ± 0.3 | -2.29 ± 0.1 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 779 | 757 | 803 | 764 |

5.1.2 RDCs of β -pinene at 300 K

Table SI-6.1. RDCs of β -pinene in a LLC-phase of PPLA or PPDA in TCE- d_2 with 9% (w/w) obtained at 300 K measured at 700 MHz and extracted from CLIP-HSQC spectra.

| coupling pair | RDCs of (+)- β -pinene in PPLA [Hz] | RDCs of (+)- β -pinene in PPDA [Hz] | RDCs of (-)- β -pinene in PPLA [Hz] | RDCs of (-)- β -pinene in PPDA [Hz] |
|----------------------|---|--|--|--|
| C1-H1 | 10.95 ± 2.0 | 7.31 ± 0.5 | 7.24 ± 0.2 | 10.92 ± 2.0 |
| C3-H3s | -3.13 ± 0.5 | 5.93 ± 0.5 | 5.81 ± 0.2 | -3.32 ± 0.5 |
| C3-H3a | -4.21 ± 0.5 | -6.67 ± 0.5 | -6.18 ± 0.2 | -4.50 ± 1.0 |
| C4-H4s | (-1.43 ± 5.0) | (20.12 ± 5.0) | -- | -- |
| C4-H4a | (5.30 ± 5.0) | (10.37 ± 5.0) | -- | -- |
| C5-H5 | -2.95 ± 0.5 | -1.47 ± 1.0 | -1.19 ± 1.0 | -2.82 ± 0.5 |
| C7-H7s | -2.13 ± 1.0 | -1.55 ± 0.5 | -1.52 ± 0.2 | -2.26 ± 1.0 |
| C7-H7a | -1.86 ± 0.5 | -14.53 ± 0.5 | -14.05 ± 0.2 | -1.95 ± 1.0 |
| C8-H8 | 0.68 ± 0.5 | 4.31 ± 0.5 | 4.33 ± 0.2 | 0.58 ± 0.5 |
| C8-C6 | -0.17 ± 0.1 | -1.08 ± 0.1 | -1.09 ± 0.1 | -0.15 ± 0.1 |
| C9-H9 | 1.41 ± 0.5 | -3.08 ± 1.0 | -2.80 ± 0.2 | 1.31 ± 1.0 |
| C9-C6 | -0.36 ± 0.1 | 0.78 ± 0.3 | 0.71 ± 0.1 | -0.33 ± 0.1 |
| C10-H10s | 14.26 ± 1.0 | -8.42 ± 0.5 | -8.17 ± 0.2 | 14.61 ± 0.5 |
| C10-H10a | -2.69 ± 1.0 | 4.47 ± 0.5 | 4.41 ± 0.2 | -2.72 ± 0.5 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 404 | 406 | 398 | 411 |

This table shows that the RDCs in the enantiomorphous cases match very well (column 1 and 4, as well as column 2 and 3) and also indicating rather overestimated errors.

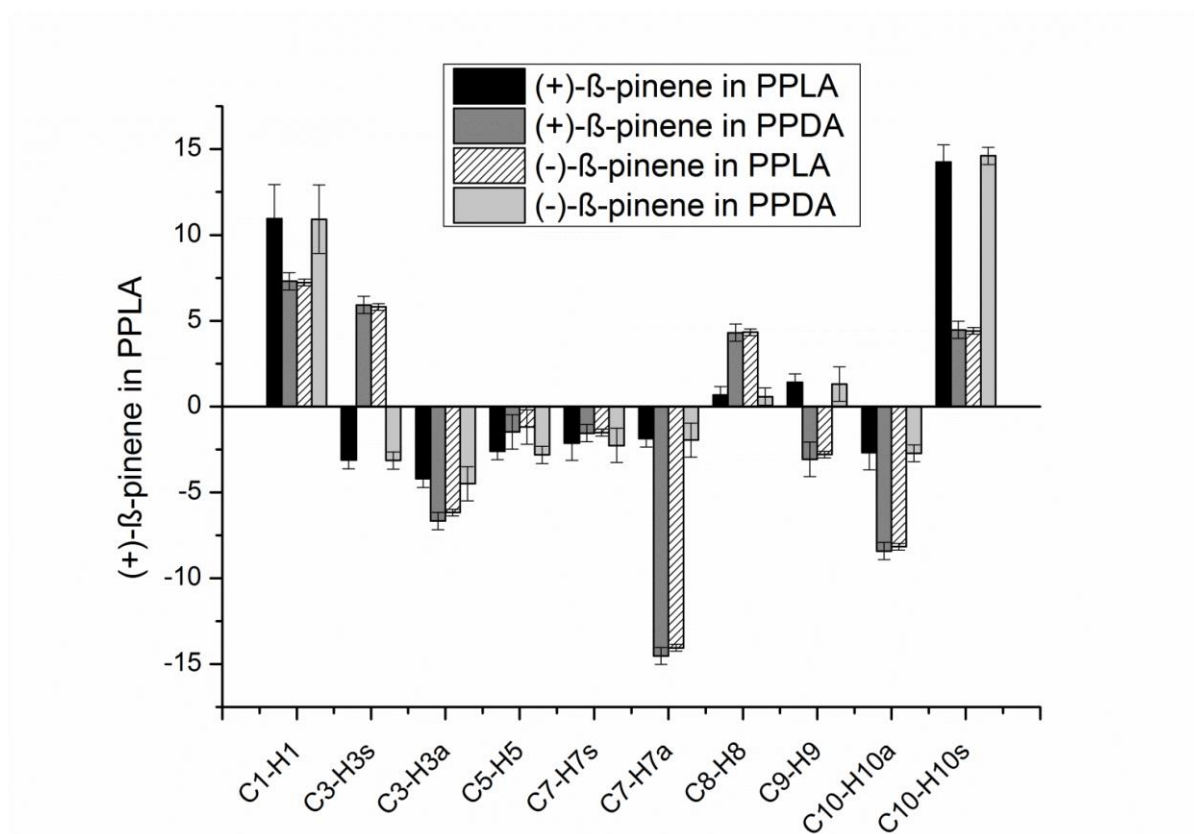


Figure SI-7. Comparison of the obtained RDCs of (+)- and (-)- β -pinene in PPDA and PPLA at 9% (w/w) in TCE- d_2 at 300 K illustrating precise sample preparation. The two sign changes of RDCs (C3-H3a and C9-H9) in the diastereomorphous cases indicate high enantiodifferentiation.

The histogram shows that enantiomorphous cases can be clearly recognized even though the samples were not scaled with respect to their quadrupolar splittings. For example, nearly the same RDCs are obtained for (+)- β -pinene in PPLA (black) and (-)- β -pinene in PPDA (light grey). Since there are two sign changes for the diastereomorphous situations including C3-H3s and C9-H9, we expect high enantiodifferentiation of β -pinene in PPA. The enantiodifferentiation at 300 K was determined by the generalized angle β .

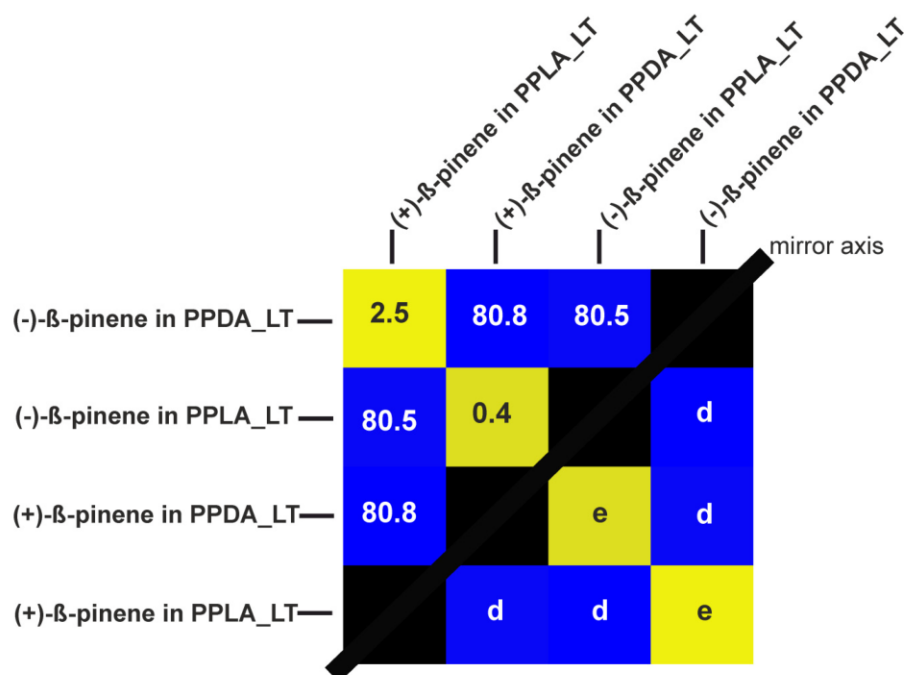


Figure SI-8. 5D- β -angles of the tensor comparison (given in degrees) of all enantiomorphous cases (e) in yellow (e.g. orientation tensor of (-)- β -pinene in PPDA compared to orientation tensor of (+)- β -pinene in PPLA giving $\beta = 2.5^\circ$) and of all diastereomorphous cases (d) in blue (e.g. (-)- β -pinene in PPLA compared to orientation tensor of (+)- β -pinene in PPLA giving $\beta = 80.5^\circ$) at 300 K (LT) for β -pinene with a polymer concentration of 9% (w/w) in TCE- d_2 .

At this point it is also astonishing how well the 5D- β -angles of the diastereomorphous cases match each other, indicating the accuracy of this method and the quality of the CLIP-HSQC spectra.

Table SI-6.2. Comparison of RDCs of (+)- β -pinene in a LLC-phase of 15.0% (w/w) PPLA in TCE- d_2 and (+)- β -pinene in 9.0% (w/w) PPLA obtained at 300 K at 700 MHz.

| coupling pair | RDCs of | RDCs of | RDCs of (+)- β -pinene in |
|---------------|---|---|---------------------------------|
| | (+)- β -pinene in PPLA ^[a] | (+)- β -pinene in PPLA ^[b] | PPLA (9% (w/w)) scaled |
| | 15% (w/w) | 9% (w/w) | on 15% (w/w) |
| | [Hz] | [Hz] | [Hz] |
| C1-H1 | 20.65 \pm 1.0 | 10.95 \pm 2.0 | 22.55 |
| C3-H3s | -7.83 \pm 5.0 | -3.13 \pm 0.5 | -6.44 |
| C3-H3a | -8.36 \pm 5.0 | -4.21 \pm 0.5 | -8.68 |
| C5-H5 | -4.44 \pm 1.0 | -2.59 \pm 0.5 | -5.34 |
| C7-H7s | -6.06 \pm 1.0 | -2.13 \pm 1.0 | -4.39 |
| C7-H7a | -3.78 \pm 1.0 | -1.86 \pm 0.5 | -3.84 |
| C8-H8 | 1.37 \pm 1.0 | 0.68 \pm 0.5 | 1.39 |
| C8-C6 | -0.34 \pm 0.2 | -0.17 \pm 0.1 | -0.35 |
| C9-H9 | 3.14 \pm 1.0 | 1.41 \pm 0.5 | 2.91 |
| C9-C6 | -0.79 \pm 0.2 | -0.36 \pm 0.1 | -0.73 |
| C10-H10s | 28.72 \pm 10.0 | 14.26 \pm 1.0 | 29.36 |
| C10-H10a | -5.67 \pm 10.0 | -2.69 \pm 1.0 | -5.53 |

[a] 15% (w/w) measured at 700 MHz with $|\Delta\nu_Q| = 832$ Hz;

[b] 9% (w/w) measured at 700 MHz with $|\Delta\nu_Q| = 404$ Hz

5.1.3 RDCs of (-)- β -citronellol at 300 K

Table SI-7. RDCs of (-)- β -citronellol in a LLC-phase of PPDA in TCE- d_2 with 10.1% (w/w) obtained at 300 K at 700 MHz extracted from CLIP-HSQC spectra.

| coupling pair | $^1D_{CH}$ 700 MHz [Hz] |
|---------------|----------------------------|
| C1-H1a | -1.27 ± 0.10 |
| C1-H1b | -3.28 ± 0.10 |
| C2-H2a | -1.06 ± 0.10 |
| C2-H2b | -0.68 ± 0.10 |
| C3-H3 | 12.59 ± 0.10 |
| C4-H4 | 0.05 ± 0.10 |
| C5-H5a | -- |
| C5-H5b | -- |
| C6-H6a | 16.03 ± 0.10 |
| C6-H6b | 16.31 ± 0.10 |
| C7-H7 | 14.37 ± 0.14 |
| C8-H8 | -3.50 ± 0.07 |
| C9-H9 | 5.05 ± 0.40 |

5.2 Helix reversal between 343 K and 403 K

For investigation of the helix reversal observed by Abe^[8], we recorded ^2H -spectra of the anisotropic sample (25% w/w) and checked the quadrupolar splitting with increasing temperature. This is depicted in Figure SI-9.

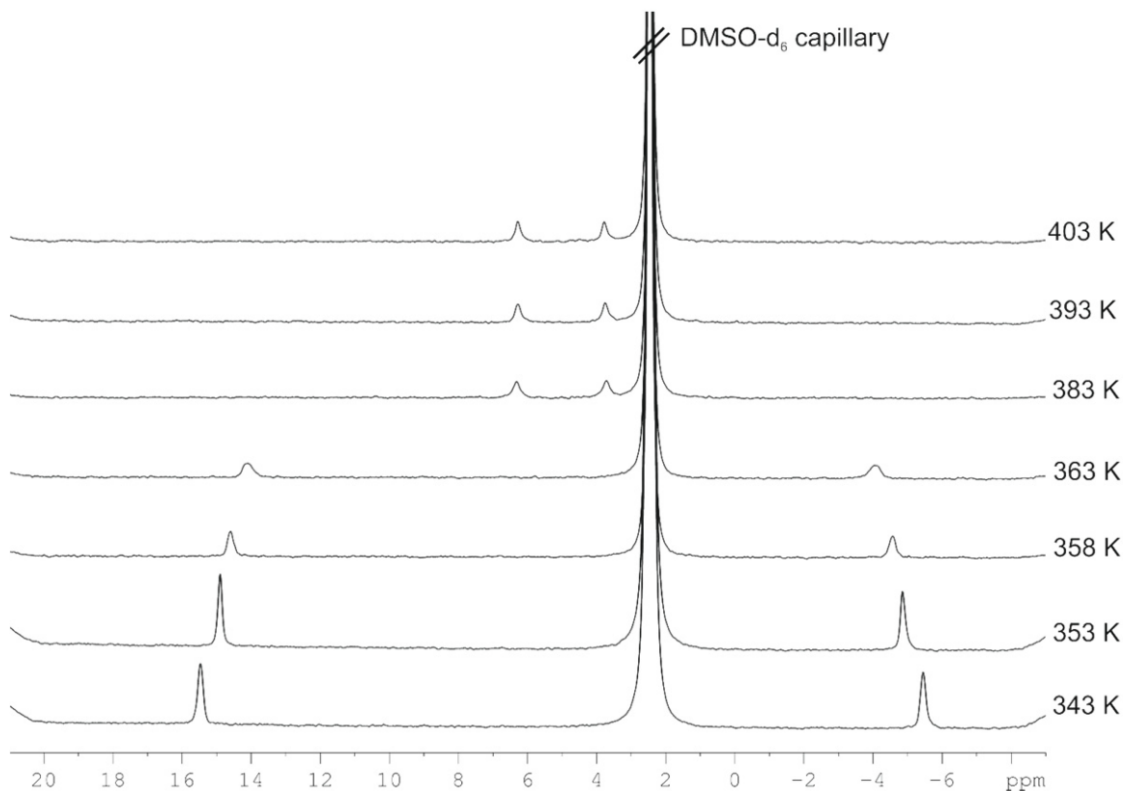


Figure SI-9. Quadrupolar splitting of $\text{TCE-}d_2$ in 25% (w/w) PPDA containing (+)-IPC measured at different temperatures at the 400 MHz spectrometer.

To further verify the helix reversal, we measured RDCs of (+)-IPC in a LLC-phase of PPDA in $\text{TCE-}d_2$ at 343 K, 353 K, 358 K, 363 K, 383 K, 393 K and 403 K (Table- SI-8) and examined the course of each RDC with respect to temperature. This is shown in Figure SI-10. Between 370 K and 380 K an extraction of RDCs is not reasonable since signals become very broad. This is probably due to the helix reversal when P- and M-helices are present at the same time. From Figure SI-10 it can be seen that the RDCs change significantly from 363 K to 383 K indicating a helix reversal.

Table SI-8. RDCs of (+)-IPC in a LLC-phase of PPDA in TCE- d_2 with 25% (w/w) obtained at different temperatures.

| coupling pair | RDCs at 343 K [Hz] | RDCs at 353 K [Hz] | RDCs at 358 K [Hz] | RDCs at 363 K [Hz] | RDCs at 393 K [Hz] | RDCs at 403 K [Hz] |
|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| C1-H1 | 20.13 ± 1.01 | 18.46 ± 1.02 | 15.85 ± 1.48 | 14.85 ± 1.02 | 2.98 ± 0.22 | 3.01 ± 0.22 |
| C2-H2 | -8.93 ± 0.65 | -5.01 ± 0.58 | -3.24 ± 0.75 | -0.92 ± 0.93 | 5.90 ± 0.30 | 5.19 ± 0.18 |
| C3-H3 | -4.80 ± 0.18 | -4.55 ± 0.37 | -4.92 ± 0.23 | -5.49 ± 0.31 | -3.66 ± 0.09 | -3.71 ± 0.09 |
| C4-H4s | -7.53 ± 0.99 | -5.32 ± 1.17 | -5.14 ± 0.73 | -4.43 ± 0.37 | 0.77 ± 0.22 | 0.63 ± 0.13 |
| C4-H4a | 4.69 ± 1.62 | 6.18 ± 1.73 | 7.19 ± 1.88 | 8.00 ± 2.23 | 3.94 ± 0.31 | 3.37 ± 0.14 |
| C5-H5 | -7.53 ± 0.99 | -34.69 ± 0.55 | -37.69 ± 0.48 | -37.54 ± 0.52 | -13.27 ± 0.20 | -13.13 ± 0.22 |
| C7-H7s | 19.30 ± 0.18 | 18.88 ± 0.15 | 18.09 ± 0.22 | 17.01 ± 0.18 | 1.03 ± 0.15 | 1.56 ± 0.17 |
| C7-H7a | 14.22 ± 0.53 | 17.85 ± 0.40 | 19.02 ± 0.39 | 21.04 ± 0.38 | 11.37 ± 0.13 | 11.21 ± 0.12 |
| C8-H8 | -8.89 ± 0.21 | -9.19 ± 0.13 | -9.02 ± 0.09 | -8.85 ± 0.24 | -2.26 ± 0.10 | -2.48 ± 0.09 |
| C6-C8 | 2.42 ± 0.03 | 2.51 ± 0.04 | 2.46 ± 0.02 | 2.41 ± 0.08 | 0.62 ± 0.03 | 0.68 ± 0.03 |
| C9-H9 | 3.67 ± 0.74 | 3.61 ± 0.68 | 3.67 ± 0.38 | 3.34 ± 0.31 | 0.91 ± 0.14 | 0.96 ± 0.18 |
| C6-C9 | -1.00 ± 0.20 | -0.98 ± 0.19 | -1.00 ± 0.10 | -0.91 ± 0.08 | -0.25 ± 0.04 | -0.26 ± 0.05 |
| C10-H10 | 8.32 ± 0.90 | 9.01 ± 0.68 | 9.23 ± 0.96 | 9.09 ± 0.50 | 3.90 ± 0.07 | 3.82 ± 0.18 |
| C2-C10 | -2.27 ± 0.25 | -2.46 ± 0.28 | -2.52 ± 0.26 | -2.48 ± 0.14 | -1.06 ± 0.02 | -1.04 ± 0.03 |

For RDCs at 383 K see Table SI-9

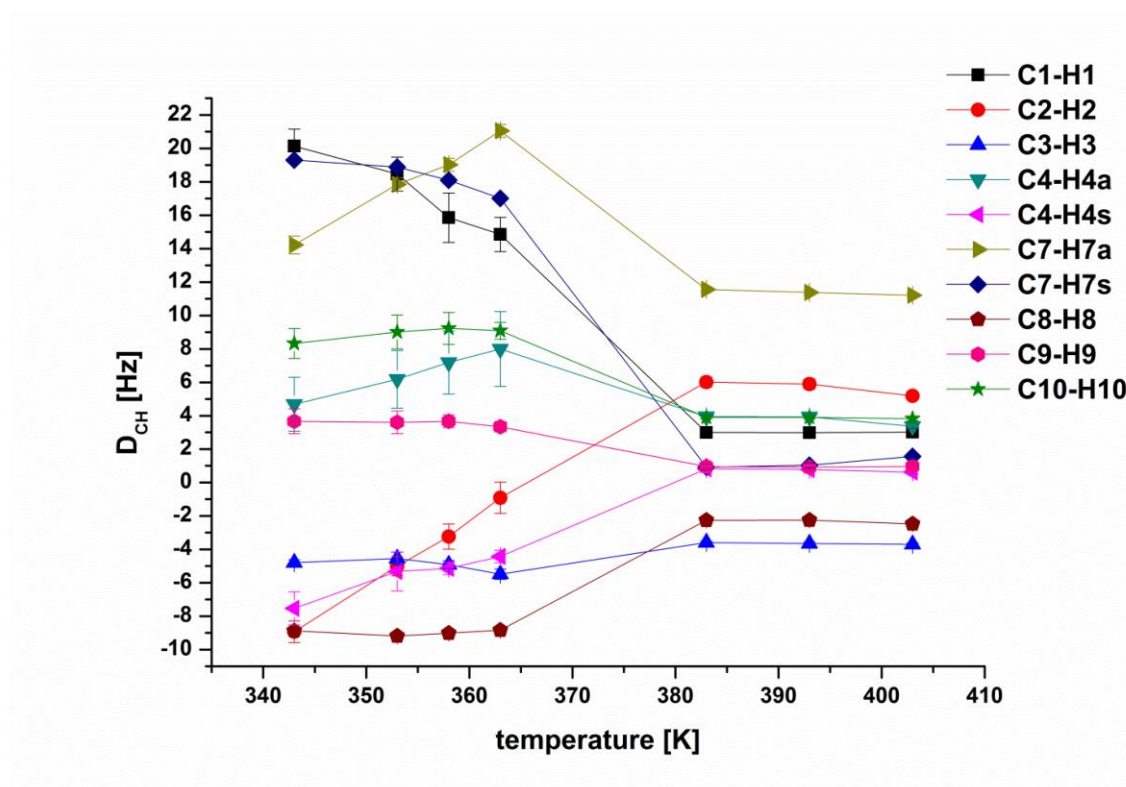


Fig. SI-10. Trends of RDCs of (+)-IPC in PPDA with increasing temperature with a significant change after the helix reversal.

Figure SI-10 shows the helix reversal, which is indicated by a significant change in the sizes of RDCs.

5.3 RDCs determined at high temperature (HT)

5.3.1 RDCs of IPC determined at HT

The following RDCs were determined at 400 MHz spectrometer equipped with a 10 mm high temperature probe using the set-up shown in Fig. SI-2. The error on RDCs was determined by fitting each signal to the left and right, dividing it by 2 and forming its arithmetic average. Due to the sample set-up the requested temperature is not necessarily present in the LLC-phase eventually leading to different quadrupolar splittings.

At 383 K (Table SI-9) RDCs of all four samples of (+)- or (-)-IPC in a LLC-phase of PPLA or PPDA in TCE- d_2 with 25% (w/w) were determined.

Table SI-9. RDCs of (+)- or (-)-IPC in a LLC-phase of PPLA or PPDA in TCE-d₂ with 25% (w/w) obtained at 383 K extracted from CLIP-HSQC spectra.

| coupling pair | RDCs of (+)-IPC in PPLA [Hz] | RDCs of (+)-IPC in PPDA [Hz] | RDCs of (-)-IPC in PPLA [Hz] | RDCs of (-)-IPC in PPDA [Hz] |
|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| C1-H1 | -0.64 ± 0.22 | 2.99 ± 0.24 | 3.13 ± 0.52 | -0.93 ± 0.26 |
| C2-H2 | 5.69 ± 0.96 | 6.02 ± 0.30 | 5.83 ± 0.20 | 3.90 ± 0.10 |
| C3-H3 | -0.75 ± 0.13 | -3.60 ± 0.08 | -3.51 ± 0.11 | -1.35 ± 0.11 |
| C4-H4s | -2.28 ± 0.27 | 0.81 ± 0.20 | 0.67 ± 0.17 | -2.63 ± 0.20 |
| C4-H4a | 6.62 ± 0.26 | 3.95 ± 0.13 | 4.21 ± 0.33 | 5.85 ± 0.16 |
| C5-H5 | -13.59 ± 0.43 | -13.30 ± 0.23 | -13.15 ± 0.26 | -13.31 ± 0.28 |
| C7-H7s | 3.20 ± 0.21 | 0.92 ± 0.15 | 0.70 ± 0.18 | 3.56 ± 0.13 |
| C7-H7a | 11.45 ± 0.23 | 11.55 ± 0.14 | 11.85 ± 0.23 | 11.92 ± 0.14 |
| C8-H8 | -3.08 ± 0.13 | -2.26 ± 0.10 | -2.34 ± 0.15 | -2.72 ± 0.12 |
| C6-C8 | 0.84 ± 0.03 | 0.62 ± 0.03 | 0.64 ± 0.04 | 0.74 ± 0.03 |
| C9-H9 | 0.07 ± 0.19 | 0.95 ± 0.14 | 0.75 ± 0.08 | 0.36 ± 0.16 |
| C6-C9 | -0.02 ± 0.05 | -0.26 ± 0.04 | -0.20 ± 0.02 | -0.10 ± 0.04 |
| C10-H10 | 2.99 ± 0.08 | 3.91 ± 0.08 | 3.77 ± 0.10 | 2.63 ± 0.15 |
| C2-C10 | -0.82 ± 0.02 | -1.07 ± 0.02 | -1.03 ± 0.03 | -0.72 ± 0.04 |
| Δv _Q [Hz] | 169 | 159 | 160 | 163 |

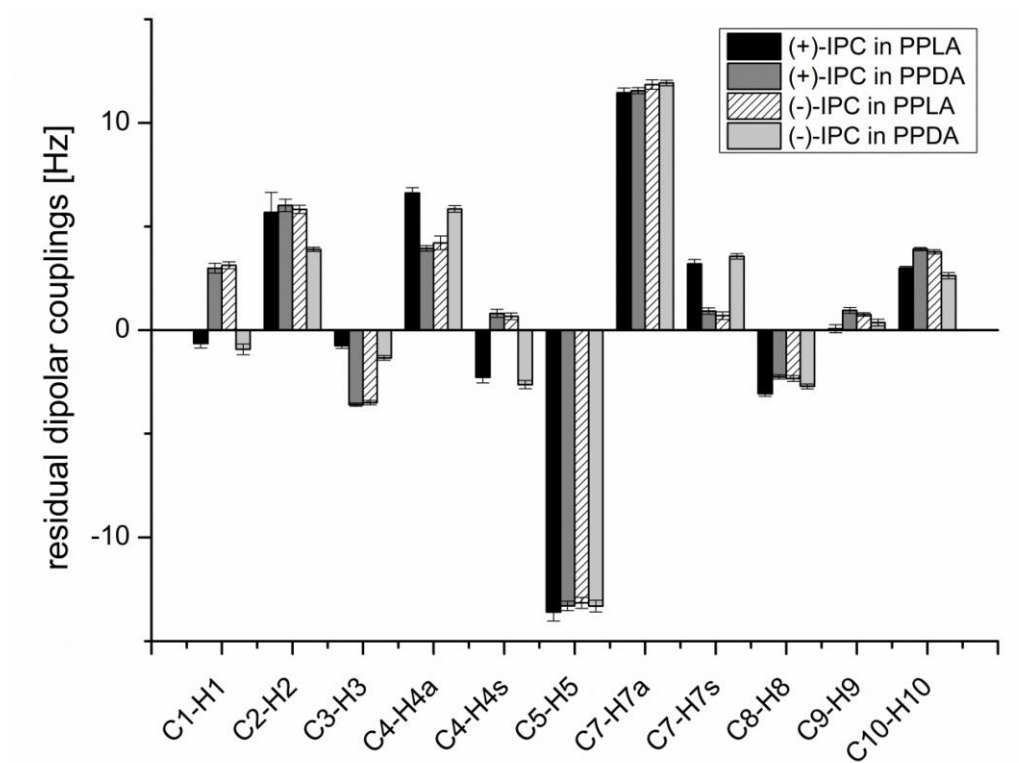


Fig. SI-11. RDCs of (+)- or (-)-IPC in PPDA or PPLA determined at 383 K with its corresponding error bars.

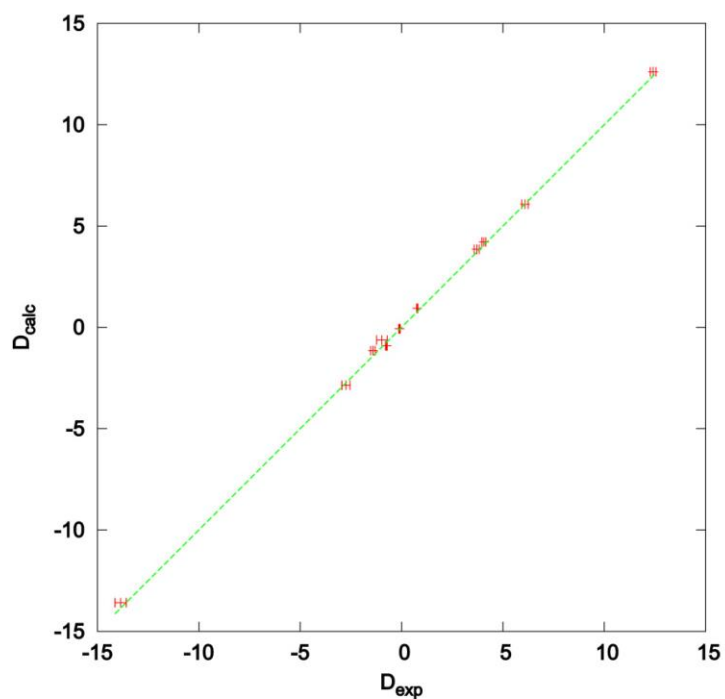


Fig. SI-12. Correlation plot of calculated and experimental RDCs of (-)-IPC in PPDA at 383 K.

5.3.2 RDCs of β -pinene determined at HT

The following table contains RDCs determined for (+)- or (-)- β -pinene in an LLC-phase of PPLA or PPDA in TCE- d_2 obtained at 393 K (Table SI-10). The error was determined by fitting each signal to the left and right, dividing it by 2 and forming its arithmetic average.

Table SI-10. RDCs of (+)- or (-)- β -pinene in a LLC-phase of PPLA or PPDA in TCE- d_2 with 25% (w/w) obtained at 393 K measured at 400 MHz extracted from CLIP-HSQC spectra.

| coupling pair | RDCs of (+)- β -pinene in PPLA [Hz] | RDCs of (+)- β -pinene in PPDA [Hz] | RDCs of (-)- β -pinene in PPLA [Hz] | RDCs of (-)- β -pinene in PPDA [Hz] |
|----------------------|--|--|--|--|
| C1-H1 | 4.12 ± 0.34 | 6.01 ± 0.28 | 6.51 ± 0.31 | 3.79 ± 0.29 |
| C3-H3s | 2.77 ± 2.58 | -0.18 ± 0.76 | 3.55 ± 2.19 | 1.22 ± 2.00 |
| C3-H3a | -6.05 ± 2.31 | -8.74 ± 1.52 | -8.48 ± 2.35 | -5.98 ± 1.44 |
| C5-H5 | -3.98 ± 0.70 | -5.05 ± 0.69 | -5.86 ± 0.56 | -3.96 ± 0.48 |
| C7-H7s | -2.30 ± 1.33 | -0.39 ± 0.46 | -0.22 ± 0.51 | -1.51 ± 0.28 |
| C7-H7a | -3.31 ± 0.44 | -4.94 ± 0.36 | -5.20 ± 0.29 | -3.22 ± 0.26 |
| C8-H8 | 1.61 ± 0.21 | 1.46 ± 0.18 | 1.55 ± 0.13 | 1.78 ± 0.14 |
| C8-C6 | -0.44 ± 0.06 | -0.40 ± 0.05 | -0.42 ± 0.04 | -0.48 ± 0.04 |
| C9-H9 | -1.77 ± 0.27 | -1.74 ± 0.26 | -1.91 ± 0.41 | -1.61 ± 0.18 |
| C9-C6 | 0.48 ± 0.07 | 0.47 ± 0.07 | 0.52 ± 0.11 | 0.44 ± 0.05 |
| C10-H10s | 4.16 ± 1.44 | 6.53 ± 1.01 | 7.05 ± 1.42 | 3.71 ± 0.90 |
| C10-H10a | -5.75 ± 1.96 | -5.05 ± 1.45 | -5.28 ± 1.63 | -4.94 ± 0.38 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 166 | 160 | 169 | 169 |

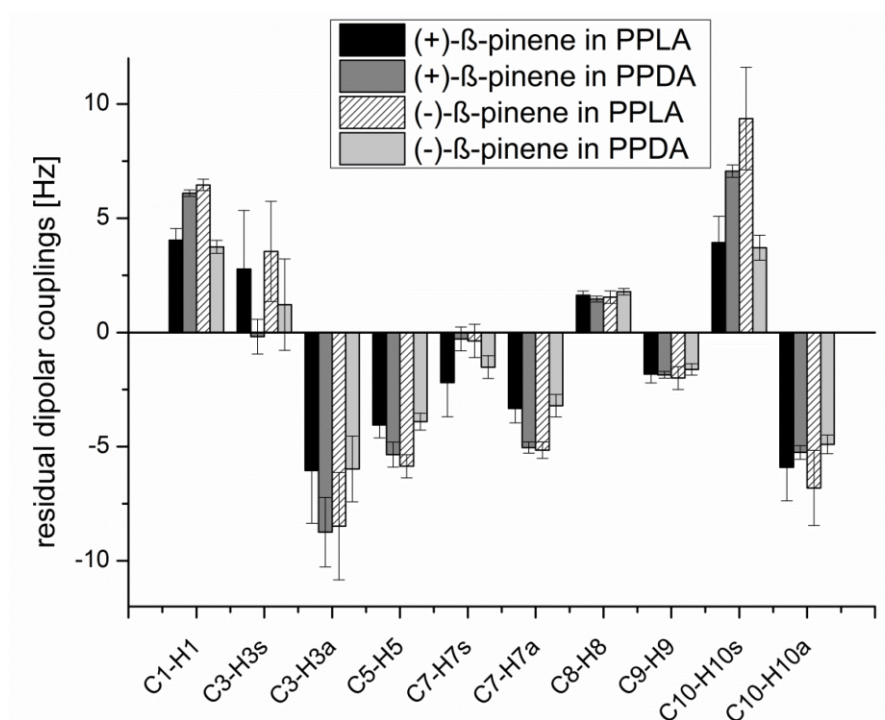


Fig. SI-13. RDCs of (+)- or (-)-β-pinene in PPDA or PPLA measured at 393 K with its corresponding error bars.

Orientation of β-pinene in the LLC-phase of polyphenethylaspartate after the helix reversal (HT)

We measured RDCs at 393 K with a sample concentration of 25% (w/w) in TCE-d₂ to again guarantee for a fully anisotropic LLC-phase (for sample composition see SI). All order tensors were determined and compared to quantify the enantiodifferentiation at 393 K. The resulting 5D-β-angles are shown in Fig. SI-14.

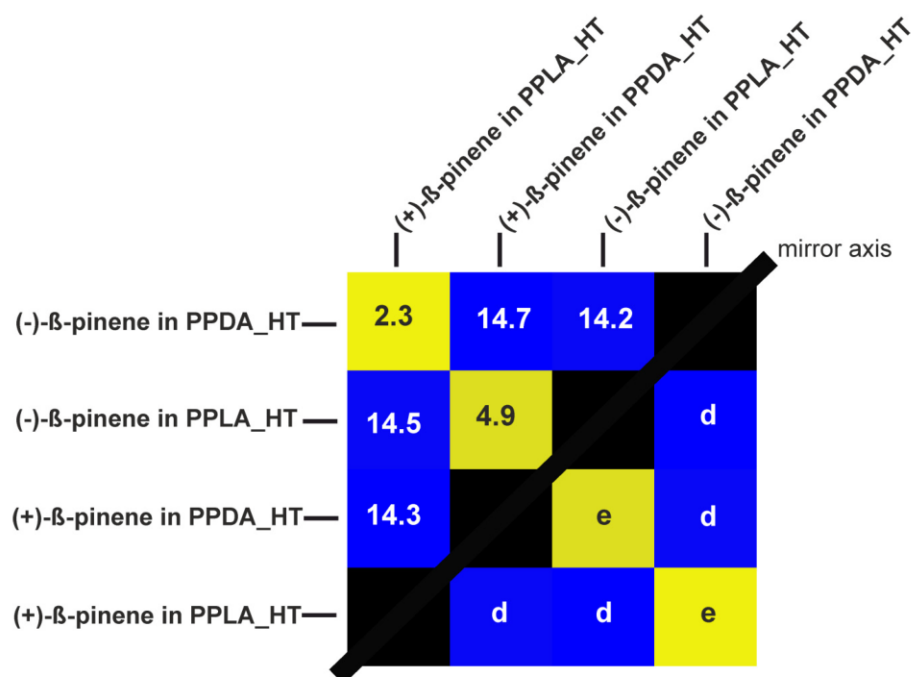


Figure SI-14. 5D- β -angles of the tensor comparison (given in degrees) of all enantiomorphous cases (e) in yellow (e.g. orientation tensor of (-)- β -pinene in PPDA compared to orientation tensor of (+)- β -pinene in PPLA giving $\beta = 2.3^\circ$) and of all diastereomorphous cases (d) in blue (e.g. (-)- β -pinene in PPLA compared to orientation tensor of (+)- β -pinene in PPLA giving $\beta = 14.5^\circ$) at 393 K (HT) after the helix reversal with a concentration of 25% (w/w) in TCE- d_2 .

Taking a closer look at Figure SI-14, the 5D- β -angles of the enantiomorphous samples suggest that the accuracy at 393 K is not as good as for IPC (HT) and indeed the quality of the HT-CLIP-HSQC spectra is not as good as for IPC. This is accompanied by bigger error in the RDC extraction (see error bars in Figure SI-13). Nevertheless, the diastereomorphous samples are in good agreement with each other allowing for the inter-temperature comparison with β -pinene.

6. Calculation of orientational properties

The orientational information based on the determined RDCs is obtained by the program RDC@hotFCHT.^[9] For this structural models for (-)-IPC and (-)- β -pinene have been generated by geometry optimization by density functional theory as previously reported.^[10] Based on these structural models a cosine matrix is set up and weighted with the experimental uncertainties for the RDCs (no additional weighting with the distances and gyromagnetic ratios was applied). Together with the experimental RDCs the orientation tensor is calculated. The quality of the solution to this system of equations is defined by the condition number. From the orientation tensor theoretical RDCs are calculated which are correlated to the experimental RDCs to validate the structure proposal. The quality of these fits is given by the RMSD (root mean square deviation), the quality factor $Q^{[11]}$ (as defined by e.g. Cornilescu), Q -Da (as given per default by PALES)^[12] and q -Baltzar^[9b], being as small as possible. To investigate orientational properties of the alignment medium the program RDC@hotFCHT derives parameters from the tensor components to characterize the tensor magnitude and anisotropy (D_a and D_r). The relative orientation of the tensor is expressed by Euler angles^[10a] α , β and γ . (These orientation parameters are used to investigate the enantiodifferentiation which is quantified by the generalized angle β (5D-angle).)^[13]

6.1 Orientational properties at 300 K

Table SI-11. Summary of orientational properties of (+)- and (-)-IPC in LLC phases of PPLA or PPDA in TCE- d_2 .

| | (+)-IPC in PPLA | (+)-IPC in PPDA | (-)-IPC in PPLA | (-)-IPC in PPDA |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| wt-% | 14.9 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| T [K] | 300 | 300 | 300 | 300 |
| # of RDCs | 9 | 9 | 9 | 9 |
| RMSD [Hz] | 0.1899 | 0.3054 | 0.3612 | 0.1551 |
| Q-factor | 0.0148 | 0.0456 | 0.0471 | 0.0125 |
| Q-Da | 0.0039 | 0.0123 | 0.0127 | 0.0032 |
| q-Baltzar | 0.0120 | 0.0690 | 0.0704 | 0.0146 |
| Euler α | 146.39 | 44.31 | 46.30 | 147.21 |
| Euler β | 116.82 | 117.18 | 115.47 | 117.43 |
| Euler γ | 149.46 | 131.63 | 131.32 | 149.78 |
| D_a [10^{-4}] | -8.1349 | -4.0302 | -4.6165 | -7.7643 |
| D_r [10^{-4}] | -2.8392 | -1.4339 | -1.5121 | -2.9225 |
| condition # | 3.5306 | 2.8494 | 2.8494 | 5.8736 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 779 | 757 | 803 | 764 |

Although all 11 RDCs of IPC have been extracted from CLIP-HSQC (see table SI-5), the couplings of C1-H1 and C2-H2 were not considered in the calculation of the orientation tensors, because the error on those couplings was relatively high (due to overlap) leading to RMSDs of 1 Hz.

Table SI-12. Summary of orientational properties of (+)- and (-)- β -pinene in LLC phases of PPLA or PPDA in TCE- d_2 .

| | (+)- β - pinene in PPLA | (+)- β - pinene in PPDA | (-)- β - pinene in PPLA | (-)- β - pinene in PPDA | (+)- β - pinene in PPLA | (+)- β - pinene in PPDA | (-)- β - pinene in PPLA | (-)- β - pinene in PPDA |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| wt-% | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 |
| T [K] | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 |
| # of RDCs | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| RMSD [Hz] | 0.1605 | 0.2839 | 0.1713 | 0.1200 | 0.0830 | 0.1680 | 0.1400 | 0.0770 |
| Q-factor | 0.0263 | 0.0427 | 0.0267 | 0.0193 | 0.0126 | 0.0250 | 0.0215 | 0.0115 |
| Q-Da | 0.0071 | 0.0110 | 0.0069 | 0.0050 | 0.0037 | 0.0065 | 0.0057 | 0.0030 |
| q-Baltzar | 0.0460 | 0.0380 | 0.0246 | 0.0177 | 0.0270 | 0.0211 | 0.1230 | 0.0105 |
| Euler α | 137.44 | 121.29 | 121.18 | 137.01 | 136.2 | 116.62 | 120.15 | 136.59 |
| Euler β | 111.12 | 106.67 | 106.63 | 112.58 | 109.7 | 106.25 | 106.38 | 111.74 |
| Euler γ | 59.32 | 126.14 | 126.21 | 58.76 | 59.84 | 126.86 | 126.37 | 59.2 |
| D _a [10^{-4}] | -3.68 | 4.17 | 4.04 | -3.90 | -3.59 | 4.22 | 4.04 | -3.83 |
| D _r [10^{-4}] | -1.50 | 0.86 | 0.80 | -1.69 | -1.33 | 0.82 | 0.80 | -1.56 |
| condition # | 11.20 | 11.20 | 11.20 | 11.20 | 10.13 | 10.13 | 10.13 | 10.13 |
| $ \Delta v_Q $ [Hz] | 404 | 406 | 398 | 411 | 404 | 406 | 398 | 411 |

Although there are cases in which all 12 RDCs of β -pinene were extracted (table SI-6.1) couplings C4-H4a and C4-H4s have not been taken into account when calculating the orientation tensors, therefore only 10 RDCs have been used for the determination of the relative orientation (for intra-temperature comparison). Furthermore, for β -pinene the orientation tensors were calculated without the default weighting of RDCs by their respective experimental uncertainties. In order to compare the orientations of β -pinene at 300 K with those at 393 K (inter-temperature comparison), the orientation tensors were also calculated with just 8 RDCs since at 393 K the couplings C3-H3a and C3-H3s were not considered in the calculation of the orientation tensors. The difference between the orientation tensor determined with 10 RDC to the orientation tensor determined with 8 RDCs is within the error range (5D-angle $\beta \sim 2^\circ$) and therefore negligible. We also compared the obtained orientation tensors with

default error weighting of RDCs by their experimental uncertainties and without default error weighting and the difference was $\beta \sim 2^\circ$ and therefore also insignificant.

6.2 Orientational properties at 383/393 K

Table SI-13. Summary of orientational properties of (+)- and (-)-IPC in LLC phases of PPLA or PPDA in TCE- d_2 at 383 K.

| | (+)-IPC in PPLA | (+)-IPC in PPDA | (-)-IPC in PPLA | (-)-IPC in PPDA | (+)-IPC in PPLA | (+)-IPC in PPDA | (-)-IPC in PPLA | (-)-IPC in PPDA |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| wt-% | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| T [K] | 383 | 383 | 383 | 383 | 383 | 383 | 383 | 383 |
| # of RDCs | 11 | 11 | 11 | 11 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| RMSD [Hz] | 0.5267 | 0.3280 | 0.2136 | 0.2791 | 0.0686 | 0.2056 | 0.1983 | 0.1727 |
| Q-factor | 0.0863 | 0.0553 | 0.0359 | 0.0449 | 0.0106 | 0.0334 | 0.0320 | 0.0272 |
| Q-Da | 0.0271 | 0.0163 | 0.0105 | 0.0137 | 0.0035 | 0.0102 | 0.0098 | 0.0089 |
| q-Baltzar | 0.0395 | 0.0476 | 0.0524 | 0.0540 | 0.0128 | 0.0413 | 0.0474 | 0.0522 |
| Euler α | 142.65 | 164.04 | 164.70 | 142.64 | 143.39 | 162.52 | 163.44 | 143.37 |
| Euler β | 103.04 | 71.89 | 71.48 | 103.15 | 105.70 | 71.90 | 71.31 | 104.30 |
| Euler γ | 158.19 | 72.58 | 73.40 | 156.95 | 158.40 | 73.05 | 73.78 | 157.06 |
| D_a [10^{-4}] | -3.0840 | 3.2261 | 3.2519 | -3.2526 | -3.1338 | 3.2356 | 3.2252 | -3.0976 |
| D_r [10^{-4}] | -2.0170 | 1.8586 | 1.8968 | -1.9810 | -2.0754 | 1.8764 | 1.9090 | -1.9030 |
| condition # | 2.2891 | 2.6426 | 2.3442 | 2.8793 | 4.2868 | 3.8063 | 4.4855 | 3.4827 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 169 | 159 | 160 | 163 | 169 | 159 | 160 | 163 |

For the intra-temperature comparison at 383 K all 11 RDCs of IPC (see table SI-9) have been used for the calculation of the orientation tensors and for the determination of enantiodifferentiation. Regarding the inter-temperature comparison, only 9 RDCs of the HT-measurements were used for the calculation of orientation tensors, because at 300 K the couplings of C1-H1 and C2-H2 were not considered when calculating orientation ten-

sors (see above). All orientation tensors were calculated including the default weighting of RDCs according to their experimental uncertainties.

Table SI-14. Summary of orientational properties of (+)- and (-)- β -pinene in LLC phases of PPLA or PPDA in TCE- d_2 at 393 K.

| | (+)- β -pinene in PPLA | (+)- β -pinene in PPDA | (-)- β -pinene in PPLA | (-)- β -pinene in PPDA |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| wt-% | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| T [K] | 393 | 393 | 393 | 393 |
| # of RDCs | 8 | 8 | 8 | 8 |
| RMSD [Hz] | 0.0635 | 0.1765 | 0.1830 | 0.0740 |
| Q-factor | 0.0180 | 0.0401 | 0.0384 | 0.0232 |
| Q-Da | 0.0049 | 0.0107 | 0.0102 | 0.0062 |
| q-Baltzar | 0.1090 | 0.0799 | 0.0850 | 0.0344 |
| Euler α | 58.77 | 41.98 | 41.73 | 76.044 |
| Euler β | 97.28 | 103.84 | 103.36 | 97.79 |
| Euler γ | 142.67 | 148.1 | 148.71 | 143.43 |
| D_a [10^{-4}] | 2.1299 | 2.7116 | 2.9271 | 1.9592 |
| D_r [10^{-4}] | 0.3491 | 0.4058 | 0.3323 | 0.2285 |
| condition # | 10.13 | 10.13 | 10.13 | 10.13 |
| $ \Delta v_Q $ [Hz] | 166 | 160 | 169 | 169 |

All orientation tensors were calculated without weighting of RDCs by their experimental RDCs and the intra- and inter-temperature comparison were performed without scaling of RDCs.

7. References

- [1] R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, H. Kandolf, *Synthesis* 1987, 1987, 635-637.
- [2] W. D. Fuller, M. S. Verlander, M. Goodman, *Biopolymers* 1976, 15, 1869-1871.
- [3] a) Y. Imada, A. Abe, *Polymer* 2010, 51, 6227-6233; b) G. D. Fasman, *Poly-a-amino acids, Protein Models for Conformational Studies*, Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York, 1967.
- [4] P. Trigo-Mouriño, C. Merle, M. R. M. Koos, B. Luy, R. R. Gil, *Chemistry – A European Journal* 2013, 19, 7013-7019.
- [5] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *Journal of Magnetic Resonance* 2008, 192, 314-322.
- [6] L. Verdier, P. Sakhaei, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *Journal of Magnetic Resonance* 2003, 163, 353-359.
- [7] G. Kummerlöwe, S. Schmitt, B. Luy, *Open Spectrosc J* 2010, 4, 16-27.
- [8] A. Abe, S. Okamoto, N. Kimura, K. Tamura, H. Onigawara, J. Watanabe, *Acta Polymerica* 1993, 44, 54-56.
- [9] a) R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *The Journal of Physical Chemistry A* 1998, 102, 7157-7167; b) C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevensson, *Angewandte Chemie International Edition* 2009, 48, 6708-6712; c) V. Schmidts, PhD thesis, TU Darmstadt (Darmstadt), 2013.
- [10] a) A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* 2009, 47, 734-740; b) S. Hansmann, T. Larem, C. M. Thiele, *European Journal of Organic Chemistry* 2016, 2016, 1324-1329.
- [11] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *Journal of the American Chemical Society* 1998, 120, 6836-6837.
- [12] M. Zweckstetter, *Nat. Protocols* 2008, 3, 679-690.
- [13] a) J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *Journal of the American Chemical Society* 1999, 121, 2047-2055; b) N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem.* 2012, 124, 8459-8463.

Zusammenfassung:

PPLA und **PPDA** konnten erfolgreich synthetisiert werden. Auf Grund der hohen Kettenlänge konnte die kritische Konzentration im Vergleich zu ABE ET AL.^[182] deutlich von 15 % auf 8 % (w/w) gesenkt werden. Es konnten homogene LLC-Phasen sowohl in TCE-*d*₂ als auch in deuteriertem Chloroform hergestellt werden. Die Größe der RDCs zeigt, dass die Polymere die gewünschte schwache Orientierung induzieren. Durch Präparation aller vier Kombinationen beider Enantiomere des Analyten und beider Enantiomere des Polymers konnte die hohe Genauigkeit der RDC-Methode auf Grund der hervorragenden Spektrenqualität gezeigt werden. Weiterhin zeigt das Homopoly- β -phenethylaspartat mit $\beta = 44.3^\circ$ für IPC **3** und mit $\beta = 80.8^\circ$ für β -Pinen **2** bei 300 K die höchste Enantiodifferenzierung, die bisher für ein Homopolypeptid beobachtet wurde. Für die erhaltenen thermoresponsiven Polymere konnte mittels ²H-NMR-Spektren sowie anhand der RDCs gezeigt werden, dass eine Helixinversion zwischen 363 K und 383 K stattfindet. Die Enantiodifferenzierung nimmt nach der Helixinversion signifikant ab und beträgt nur noch $\beta \sim 19^\circ$ für IPC **3** und $\beta \sim 14^\circ$ für β -Pinen **2**. Die Thermoresponsivität der Polymere erlaubt die Messung von zwei verschiedenen Orientierungen innerhalb derselben Probe nur durch Änderung der Temperatur. Der Vergleich der LT- und HT-Orientierungstensoren zeigt, dass durch die temperaturinduzierte Helixinversion diastereomere Medien erhalten werden. Dies könnte zum weiteren Verständnis der Wechselwirkung von Analyt mit dem Medium und zum Verständnis der Komplexität der Enantiodifferenzierung sowie des Orientierungsprozesses beitragen.

4.2.2. Copolymer aus Polyaspartaten

Der Inhalt dieses Abschnitts ist bereits zur Veröffentlichung eingereicht:

M. Schwab, V. Schmidts, Prof. Dr. C. M. Thiele

“Thermoresponsive Alignment-Media in NMR-spectroscopy:

Helix Reversal of a Copolyaspartate at Ambient Temperatures”

eingereichtes Manuskript

Dieser Abschnitt beschreibt die Entwicklung eines neuartigen, Copolymer-basierten, thermoresponsiven Orientierungsmediums, dem Poly- β -(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}aspartat. Im vorherigen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass das Homopoly- β -phenethylaspartat durch Änderung der Temperatur eine Helixinversion erfährt, welches das Vorliegen zwei verschiedener Orientierungen in einer LLC-Phase ermöglicht. Diese Temperatur ist mit 373 K allerdings nicht sehr anwenderfreundlich. IMADA ET AL. zeigten, dass durch Zusammenführen zweier entgegengesetzter Helixkonfigurationen (rechts- und linksgängig) diese Helixinversionstemperatur deutlich abgesenkt werden kann (vgl. Abschnitt 2.4.1).^[188] Auf diese Weise erreichten sie durch Copolymerisation von linksgängigem Poly- β -benzyl-L-aspartat mit rechtsgängigem Poly- β -phenethyl-L-aspartat im molarem Verhältnis 49:51 eine Helixinversionstemperatur von 40 - 50 °C.^[186-187] Diese deutlich abgesenkte Temperatur macht das thermoresponsive Copolymer sehr interessant für die RDC-basierte Strukturanalyse. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit zunächst das statistische L- und D-Poly- β -(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}aspartat (**L-Copo** und **D-Copo**) synthetisiert, um diese auf eine generelle Eignung als Orientierungsmedium zu testen. Es konnten stabile LLC-Phasen zwischen 9 % und 15 % (w/w) in CDCl₃, TCE-d₂ und DCM-d₂ hergestellt und deren anisotrope Eigenschaften mittels ²H-NMR-Spektren und ²H-Images^[74] charakterisiert werden. In der Veröffentlichung werden alle Messungen in TCE-d₂ durchgeführt, um eine Limitierung bei der Temperatur zu vermeiden. Die Ergebnisse zu den Orientierungseigenschaften in CDCl₃ und DCM-d₂ sind in Abschnitt 4.2.4 erläutert. Für die Vergleichbarkeit mit anderen Orientierungsmedien wurden auch hier die starren Analyten IPC **3** und β -Pinen **2** zur Charakterisierung der Enantiodifferenzierung und der Orientierungseigenschaften verwendet.^[44, 98-99, 105-107, 113] Zur Bestimmung der ¹D_{CH}-Kopplungen wurden CLIP-HSQC-Spektren bei 300 K aufgenommen, welche eine hervorragende Spektren-qualität zeigten. Die experimentellen RDCs liegen je nach Analyt zwischen -20 Hz und +20 Hz beziehungsweise -40 Hz und +40 Hz. Die Korrelation der experimentellen mit den über RDC@hotFCHT^[40] berechneten RDCs zeigt eine sehr gute Übereinstimmung und bestätigen somit die generelle Eignung als Orientierungsmedium. Anschließend wurden die Orientierungseigenschaften sowie die Enantiodifferenzierung untersucht. Hierzu wurden alle diastereomorphen und enantiomorphen Fälle betrachtet (vgl. Abbildung 2-11). Bei der für die NMR-Spektroskopie standardmäßig verwendeten Temperatur von 300 K wurde für β -Pinen **2** in den diastereomorphen Fällen ein Winkel von $\beta \sim 50^\circ$ erhalten.

Die enantiomorphen Fälle ergaben einen 5D- β -Winkel von $\beta = 1.22^\circ$ bzw. $\beta = 0.99^\circ$ und belegen damit erneut die gute Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Methode. Für IPC 3 wurde in den enantiomorphen Fällen ein β -Winkel von $\beta = 2^\circ - 3^\circ$ erhalten. In den diastereomorphen Fällen ergab sich für IPC 3 ein 5D- β -Winkel von $\beta \sim 65^\circ$, sodass für das Copolymer ebenfalls eine hervorragende Enantiodifferenzierung festgestellt werden kann. Interessanterweise wird demnach IPC 3 stärker differenziert als β -Pinen 2. Bisher wurde in den Polypeptiden PBLG, PELG und PPLA β -Pinen 2 immer stärker differenziert als IPC 3. Weiterhin konnte ebenso wie für das Homopoly- β -phenethylaspartat gezeigt werden, dass die relative Orientierung für β -Pinen 2 und IPC 3 in TCE- d_2 im L- beziehungsweise D-Copolymer konzentrationsunabhängig ist, da der Unterschied in den Orientierungen bei 9 % und 15 % (w/w) mit $\beta \sim 2^\circ$ im Bereich des Fehlers liegt (siehe Table SI-10).

Zur Charakterisierung des Helix-Helix-Übergangs wurden ^2H -Images,^[74] ^2H -NMR-, und Q.E.COSY^[254]-Spektren aufgenommen. Es konnte festgestellt werden, dass bei der Helix-inversionstemperatur (circa 306 K) ein Wechsel des Vorzeichens der Quadrupolaufspaltung auftritt und an dieser Stelle *powder pattern*-artige Signale im ^2H -NMR-Spektrum zu beobachten sind (Figure SI-18). Dies ist vermutlich auf das gleichzeitige Vorliegen von links- als auch rechtsgängigen Helices zurück-zuführen. Allerdings sind anders als beim Homopoly- β -phenethylaspartat (siehe Abbildung 4-8) im Q.E.COSY-Spektrum bei dem Übergang keine klar getrennten Signale der beiden Helixkonfigurationen zu erkennen. In den ^2H -Images hingegen sind zwei homogene, allerdings sehr breite Signale der Quadrupolaufspaltungen entlang der z-Achse für beide Helixkonfigurationen zu erkennen (siehe Figure SI-19). Nach der vollständigen Helixinversion kommt es jedoch mit steigender Temperatur zu drastischen Änderungen in der Quadrupolaufspaltung, welche vermutlich in Änderungen der Phasenmorphologie begründet ist.^[87] Um diese Vermutung zu erhärten, wurden fünf Temperaturbereiche definiert (Figure 3), in denen die Orientierungseigenschaften und die Enantiodifferenzierung charakterisiert wurden, nämlich bei 300 K (Bereich A), der Inversionsbereich (Bereich B), bei 312 K (Bereich C), bei 320 K (Bereich D) und bei 330 K (Bereich E). Der Bereich B der Helixinversion wird näher untersucht, da, wie in „Figure 4“ gezeigt, bei circa 306 K die Größe der RDCs auf null reduziert wird. Demnach könnte bei dieser Temperatur die Messung der isotropen Kopplungen ($^1J_{\text{CH}}$) möglich sein. Die Werte der isotropen Kopplungen können in der Tat in den CLIP-HSQC-Spektren gefunden werden, allerdings ist auf Grund der Signalbreite (bedingt durch das Vorliegen zweier Orientierungen) der Fehler sehr hoch. Dementsprechend muss von der Möglichkeit abgesehen werden, isotrope als auch anisotrope Kopplungen aus einer Probe extrahieren zu können. Es ist unklar, welcher Effekt diesen „Nulldurchgang“ der RDCs bedingt, jedoch ist der *random-coil*-Zustand auszuschließen, da über den gesamten Helixinversionsbereich mindestens eine Quadrupol-aufspaltung zu beobachten ist.

Bei Betrachtung der Orientierungsstärke (D_a , siehe SI Kapitel 4.2 und 4.3) vor der Helixinversion (300 K, Bereich A) und nach der Helixinversion (312 K, Bereich C) fällt auf, dass die

Orientierungsstärke zunächst mit steigender Temperatur zunimmt. Dies ist somit vermutlich ein Effekt der Helixinversion. Offenbar unterscheiden sich die Medien vor und nach der Helixinversion. Nach der Helix-inversion, zwischen 312 K und 330 K, nimmt die Orientierungsstärke, wie zu erwarten, mit steigender Temperatur ab. Die Enantiodifferenzierung von β -Pinen **2** im L-Copolymer nach der Helixinversion liegt bei 312 K bei $\beta = 44.5^\circ$, bei 320 K bei $\beta = 24.6^\circ$ und bei 330 K bei $\beta = 11.3^\circ$, sodass auch die Enantiodifferenzierung mit steigender Temperatur abnimmt (für IPC **3** siehe Table SI-23). Dies ist sicherlich der höheren molekularen Beweglichkeit bei hohen Temperaturen zu zuschreiben und führt vermutlich auch zu einer schwächeren Wechselwirkung zwischen Analyt und Medium. Die Enantiodifferenzierung von β -Pinen **2** im L-Copolymer vor (300 K mit $\beta = 49.7^\circ$) und nach der Helixinversion (312 K mit $\beta = 44.5^\circ$) ist überraschenderweise nahezu gleich. Die Orientierung ist jedoch auf Grund unterschiedlicher Rhombizitäten (D_r) sowie einer Änderung der axialen Komponenten (D_a) der Orientierungstensoren eine andere. Die Ursache hierfür wird bei Betrachtung des Verlaufs der RDCs mit steigender Temperatur klar (Figure 4 und Figure 5). Analog zum Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung unterziehen sich ebenso alle RDCs einem Vorzeichenwechsel, welches sowohl für β -Pinen **2** als auch für IPC **3** sowie für alle anderen untersuchten Analyten (siehe Abschnitt 4.2.3.2 beziehungsweise SI Kapitel 7) gilt. Dieses Phänomen wurde bisher noch bei keinem Orientierungsmedium auf LLC-Basis beobachtet. Dieser Vorzeichenwechsel ist ähnlich den Beobachtungen von GAYATRI ET AL.^[73] in einem PMMA-Gel und von SASS ET AL.^[69-70] in orientierter Purpurmbran beziehungsweise in Polyacrylamid-Gelen. Dieser Effekt wurde von GAYATRI ET AL.^[73] durch Streckung beziehungsweise Stauchung des PMMA-Gels erreicht, sodass dies zu einer Rotation der molekularen Orientierungsmatrix führt, welche eine Änderung der Rhombizitäten mit sich bringt. SASS ET AL.^[69-70] erzielten den Effekt durch Variation des Verhältnisses von Purpurmbran zu Salzkonzentration, sodass ein Unterschied in den Orientierungen von $\beta = 0.8^\circ - 32.9^\circ$ erhalten wurde. In den Arbeiten von GAYATRI ET AL.^[73] und SASS ET AL.^[69-70] wird der β -Winkel zur generellen Beschreibung der Unterschiede von Orientierungen verwendet, während in der Arbeitsgruppe THIELE sowie in anderen Arbeitsgruppen der β -Winkel zur Quantifizierung der Enantiodifferenzierung verwendet wird.^[98, 105-106, 113] Bei der Quantifizierung von Enantiodifferenzierung wird der 5D- β -Winkel auf $\beta = 0^\circ - 90^\circ$ beschränkt (reduzierter β -Winkel), um die Symmetrieeigenschaften abzubilden. Der 5D- β -Winkel bringt den Vorteil mit sich, dass sowohl Änderungen in den Orientierungen der Tensoren sowie Änderungen der Tensorform beschrieben werden. Zur Überprüfung, ob auch hier diastereomere Medien vorliegen, wie in der vorherigen Publikation,^[105] sollen nun die Unterschiede in den Orientierungen vor und nach der Helixinversion untersucht werden. Bei Verwendung des reduzierten 5D- β -Winkels beim Vergleich der Orientierungen der Tensoren, resultiert ein 5D- β -Winkel von $\beta = 8.9^\circ$ ((+)-IPC **3** in L-Copolymer). Dieser Winkel spiegelt jedoch nicht den in den Spektren enthaltenen maximalen Unterschied der RDCs (Vorzeichenwechsel aller RDCs) wider. Es zeigt sich, dass der reduzierte 5D- β -Winkel nicht geeignet ist, wenn signifikante Änderungen in den

Orientierungen der Tensoren und der Tensorform vorliegen (wie es hier vor und nach der Helixinversion der Fall ist). Aus diesem Grund wird beim Vergleich der Orientierungen vor und nach der Helixinversion fortan die Spanne des β -Winkels auf $\beta = 0^\circ - +180^\circ$ erweitert, sodass die starken Änderungen in den Spektren und Tensorparametern beschrieben werden. In dem oben genannten Fall würde dann ein β -Winkel von $\beta = 171.1^\circ$ erhalten werden, was einer fast antiparallelen Orientierung entspricht und somit den Informationsgehalt aus den NMR-Spektren widerspiegelt. In Abbildung 4-9 sind die Unterschiede in den Orientierungen vor (300 K) und nach der Helixinversion (312 K, 320 K und 330 K) am Beispiel von (+)-IPC 3 gezeigt.

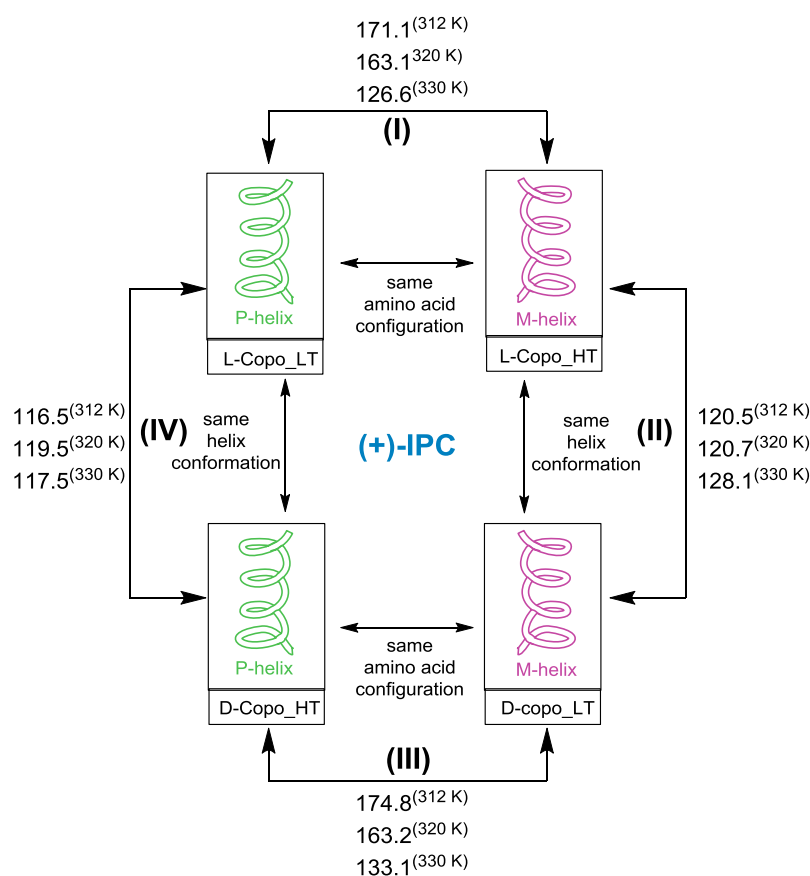


Abbildung 4-9: Am Beispiel von (+)-IPC 3 gezeigter Vergleich der Orientierungen vor und nach der Helixinversion (300 K vs. 312 K, 300 K vs. 320 K und 300 K vs. 330 K). Die Fälle (I) und (III) markieren den Vergleich der Orientierungen innerhalb einer Probe bei gleicher Konfiguration der Aminosäure aber verschiedenen Helixkonfigurationen und die Fälle (II) und (IV) markieren den Vergleich der Orientierungen bei gleicher Helixkonfiguration, jedoch bei unterschiedlicher Konfiguration der Aminosäure.

Die mit (I) und (III) markierten Fälle stellen den Vergleich innerhalb derselben Probe bei gleicher Konfiguration der Aminosäure dar, jedoch bei durch Temperaturänderung induzierter unterschiedlicher Helixkonfiguration. Die Fälle (II) und (IV) stehen für den Vergleich bei gleicher Helixkonfiguration jedoch bei unterschiedlicher Konfiguration der Aminosäure. In den Fällen (I) und (III) ist beim Vergleich der Orientierungen von 300 K mit 312 K, 320 K beziehungsweise 330 K eine Änderung in den Orientierungen mit steigender Temperatur zu beobachten. In den Fällen (II) und (IV) hingegen bleibt der Unterschied in den Orientierungen zwischen 300 K und

312 K, 320 K beziehungsweise 330 K relativ konstant. Ein ähnliches Verhalten ist auch für β -Pinen festzustellen. Ebenso ist in den Fällen (II) und (IV) ein deutlich anderer β -Winkel als in den Fällen (I) und (III) zu beobachten, weshalb womöglich der Effekt der Helixkonformation im Vergleich zur Konfiguration der Aminosäure ersichtlich ist. (Somit hätte die Konfiguration der Aminosäure und damit die Konformation der Seitenkette einen „stärkeren“ Einfluss auf die Enantiodifferenzierung als die reine Helixkonfiguration). Aus Abbildung 4-9 wird ersichtlich, dass auch hier diastereomere Medien vorliegen.

Zur Beurteilung, ob in den Temperaturbereichen (C) bei 312 K, (D) bei 320 K und (E) bei 330 K nach der Helixinversion unterschiedliche Orientierungen vorliegen, wurden die Unterschiede in den Orientierungen 312 K/320 K beziehungsweise 320 K/330 K bestimmt und es werden β -Winkel von $\beta = 7.4^\circ$ (312 K/320 K) und $\beta = 44.5^\circ$ (320 K/330 K) erhalten. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die Orientierungen in den verschiedenen Bereichen nach der Helixinversion voneinander unterscheiden. Ob dies auf verschiedene Phasenmorphologien zurückzuführen ist und ob diese Orientierungen linear unabhängig voneinander sind, muss noch geklärt werden.

Thermoresponsive Alignment Media in NMR spectroscopy: Helix Reversal of a Copolyaspartate at Ambient Temperatures

Mira Schwab, Volker Schmidts, Christina M. Thiele^{[a]*}

Abstract: Poly(aspartic acid esters) are known to form either right- or left-handed α -helices depending on the ester group in the side chain, on solvent and/or on temperature. Polyphenethyl-L-aspartates (PPLA) exhibit a helix reversal from the right- to the left-handed form with increasing temperature. We have recently reported the application of polyphenethylaspartates as helically chiral alignment media. The thermoresponsivity observed for these polymers offers the possibility to measure different orientations of analytes before and after helix reversal of the alignment medium at 373 K. Herein we present a synthesized copolymer of phenethyl- and benzyl-aspartate as new alignment medium undergoing this helix reversal at 303 K. Thus the measurement of residual dipolar couplings (RDCs) before and after helix reversal is allowed for at ambient temperatures. A complete sign change of all RDCs was observed, which is the highest possible difference in NMR spectra.

Residual dipolar couplings (RDCs) have become an important tool in organic structure elucidation^[1-3] as they complement structural information from conventional NMR-methods like the nuclear Overhauser effect^[4-6] (NOE) or the 3J -couplings.^[7-9] RDCs are anisotropic NMR-parameters requiring a partial alignment of the analyte which is commonly achieved by mechanically strained gels^[9-12] or by lyotropic liquid crystalline (LLC) phases.^[13-17] If the alignment medium is furthermore chiral, enantiodifferentiation is possible (see Fig. 1).^[18-20] This property holds the potential of determining the absolute configuration in the future.^[21] To achieve this, however, the diastereomorphous interactions between chiral solute and chiral alignment medium need to be understood. With a few notable exceptions^[22-24], gels are usually achiral, while LLC phases may be based on a number of well-established chiral mesogenes and are therefore much better suited for studies focusing on the specific interactions of chiral analytes with the chiral medium. Since the pioneering work of Courtieu and Lesot,^[18] the development of further alignment media based on helically chiral polymers was aspired.^[13-17] Aiming at the compatibility with various organic solvents, the introduction of different orientations and enantiodifferentiating abilities, chiral LLC phases of polyguanidines,^[15] polyisocyanides^[25] and poly-acetylenes^[16-17] have been invented for the RDC analysis.

Recently, we started to investigate LLC phases of high molecular weight poly- β -phenethylaspartates (PPA) as new helically chiral alignment media.^[26] In addition to displaying extraordinary

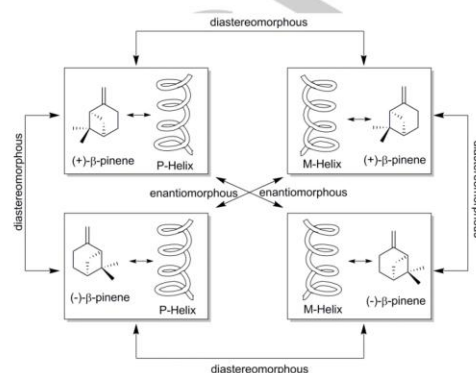


Figure 1. Overview of the general principle of enantiodifferentiation, which is based on different diastereomorphous interactions between chiral analyte and chiral helix. For each enantiomer in one helix configuration different orientations and therefore different order tensors should be obtained. The difference is usually described by the generalized cosine of the enclosed angle β which is 1 if the tensors are collinear (enantiomorphous cases) and close to zero if they are perpendicular.

enantiodifferentiating abilities, they possess the intrinsic property to undergo a temperature induced helix reversal without perturbing the nematic phase.^[27] This thermoresponsivity based on one polymer in two different helix conformations enables the measurement of different orientations of an analyte in the very same sample, under alignment conditions as close to each other as possible. However, for poly- β -phenethylaspartates the temperature at which the helix reversal occurs is at 373 K. Imada *et al.* showed that the reversal temperature can be lowered by joining two opposite screw sense regimes.^[28] Poly-L-aspartic acid esters are known to be versatile and therefore being able to form either a right- or left-handed α -helix depending on the ester group.^[29] Poly- β -phenethyl-L-aspartate (PPLA) is known to form right-handed helices whereas Poly- β -benzyl-L-aspartate (PBLA) preferably forms left-handed helices.^[30] By incorporation of BLA residues in PPLA, copolymers of PPLA and PBLA are obtained which show a much lower helix reversal temperature than mere PPLA. For copolymers comprising 51% PLA and 49% BLA the transition temperature can be lowered down to approximately 40 °C, as determined by circular dichroism and NMR spectroscopy.^[28] Based on these findings of Imada and our previous investigation of PPA alignment media, we were wondering whether this copolymer can be used as a new helically chiral enantiodifferentiating alignment medium and whether the helix reversal at ambient temperatures can be used to induce different orientations.

The synthesis of the copolymer of PLA and BLA, as well as the enantiomeric D-configured copolymer – termed in the following as L-copo and D-copo, respectively, was achieved by synthesiz-

[a] M. Schwab, Dr. V. Schmidts, Prof. Dr. C.M. Thiele
Clemens-Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität Darmstadt
Alarich-Weiss-Straße 4, 64287 Darmstadt, Germany
E-mail: cthiele@thielelab.de

Supporting information for this article is given via a link at the end of the document.

ing the corresponding *N*-carboxyanhydrides and (statistically) copolymerizing them in chloroform under an inert atmosphere (for detailed information: see Supporting Information (SI)). After successful synthesis, we were able to prepare LLC phases between 9% w/w and 15% w/w copolymer in tetrachloroethane- d_2 (TCE- d_2), chloroform- d_3 and dichloromethane- d_2 . This was monitored by the quadrupolar splitting of the solvent.

To examine the copolymers' orientational properties as well as its enantiodifferentiating abilities, β -pinene^[31], which has been previously used as an analyte in several RDC analyses, was added to LLC phases of the copolymer. All four sample combinations of (+)- β -pinene in D- and L-copolymer as well as (-)- β -pinene in D- and L-copolymer have been prepared.

To showcase the suitability of the copolymers as alignment media, one-bond residual dipolar couplings ($^1D_{CH}$) were measured with CLean InPhase (CLIP)-HSQC^[32] spectra. High-quality NMR-spectra with narrow lines were obtained (Figure 2 and SI), with experimental RDCs ranging between -10 and +10 Hz, confirming the desired weak alignment.

To examine the copolymers' enantiodifferentiating properties, the orientational differences in the enantiomorphous cases (e.g. between (+)- β -pinene in L-copo and (-)- β -pinene in D-copo) and in the diastereomorphous cases (e.g. between (+)- β -pinene in L-copo and (-)- β -pinene in L-copo), as depicted in Figure 1, were determined at 300 K. Therefore the corresponding order tensors were calculated using the software RDC@hotFCHT.^[33-34] Following approaches from literature, the collinearity of a pair of order tensors is usually described by the generalized cosine of the enclosed angle β ,^[24, 35-36] which is used to quantify enantiodifferentiation. Consequently, for the enantiomorphous cases (see Figure 1) $\beta = 1^\circ$ is obtained, demonstrating the accuracy of this method since the orientations should be the same and thus $\beta \sim 0^\circ$ is expected. For the diastereomorphous case $\beta = 49.6^\circ$ is obtained, confirming higher enantiodifferentiation than for other known polypeptides like PBLG or PELG (for RDCs and all corresponding β -angles see SI). So far, we showed the enantiodifferentiating alignment properties of the copolymers within one temperature regime. As a next step the helix inversion and the

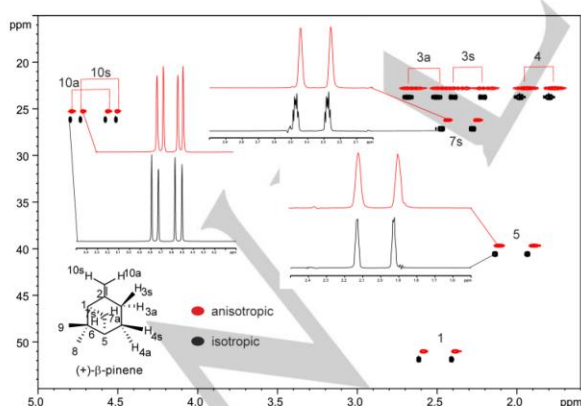


Figure 2: Sections of CLIP-HSQC spectrum of (+)- β -pinene in an LLC phase of 15% w/w D-copo in TCE- d_2 (red) showing the correlations of C10-H10a, C10-H10s, C3-H3a, C3-H3s, C4-H4a/s, C5-H5, C1-H1 and of the isotropic spectrum of (+)- β -pinene in TCE- d_2 measured at a 700 MHz-spectrometer at 300 K.

corresponding RDCs were investigated by recording 2H -spectra (Fig. 3), 2H -images and CLIP-HSQC with increasing temperature (see SI). The sign of the quadrupolar splitting $\Delta\nu_Q$ was obtained by Q.E.COSY-spectra.^[37]

From Figure 3 it is apparent that around 306 K the quadrupolar splittings change drastically from $\Delta\nu_Q \sim +215$ Hz to $\Delta\nu_Q \sim -420$ Hz indicating the helix reversal. Moreover, the curve progression of the quadrupolar splittings can be divided into five different domains. Domain (A) before the helix reversal, domain (B) at the helix reversal, domain (C) between 308 K and 315 K with a relatively constant quadrupolar splitting after the helix reversal, domain (D) with a drastic decrease of quadrupolar splittings between 315 K and 327 K and domain (E) with slightly increasing quadrupolar splittings between 327 K and 340 K. Based on these observations we determined RDCs in domains (C), (D) and (E) after the reversal, at the representative temperatures 312 K, 320 K and 330 K. Due to the decent CLIP-HSQC-spectra, RDCs with small errors are observed (for NMR-spectra see SI). Furthermore we calculated the corresponding order tensors for all four samples containing each combination of (+)- and (-)- β -pinene in D- and L-copolymer. In the diastereomorphous case of (+)- β -pinene in L-copo and (-)- β -pinene in L-copo at 312 K $\beta = 44.5^\circ$, at 320 K $\beta = 24.6^\circ$ and at 330 K $\beta = 11.3^\circ$ is obtained. The β -angles obtained indicate a change in orientation as a function of temperature and the decreasing enantiodifferentiation suggests a higher mobility with increasing temperature.

To further understand the helix reversal and the change in enantiodifferentiation with increasing temperature, we plotted the obtained RDCs for (+)- β -pinene in D-copo against temperature (Fig. 4). The plot reveals an unusual finding of a zero crossing, when all RDCs become zero. One could assume that this point enables the measurement of isotropic couplings. Unluckily, this is impeded by the broad signals observed. Splittings, which are in accordance with isotropic couplings can be read off; the error is unreasonably high though (see SI).

Throughout the entire temperature range a stable LLC-phase is present. This is in accordance with literature,^[28, 38-39] confirming the rod-like state throughout the entire temperature range. In our previous report on thermoresponsive polyphenethylaspartates,

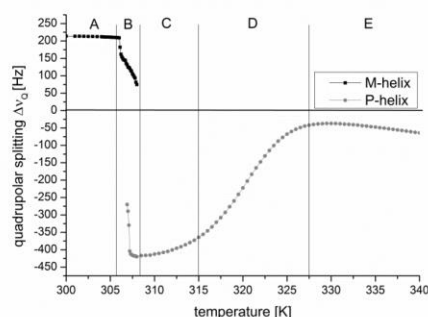


Figure 3: Quadrupolar splitting $\Delta\nu_Q$ of TCE- d_2 in an LLC phase containing 15% w/w D-copolymer with increasing temperature monitored by 2H -spectra. The curve can be divided into five domains: $\Delta\nu_Q$ before the helix reversal (A), $\Delta\nu_Q$ at helix reversal (B), $\Delta\nu_Q$ directly after helix reversal (C), strongly decreasing $\Delta\nu_Q$ (D) and a slightly increasing $\Delta\nu_Q$ (E).

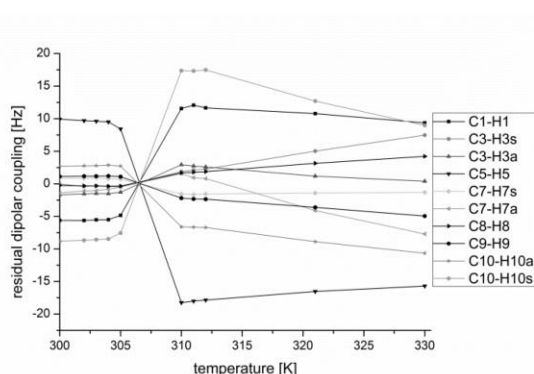


Figure 4. Course of RDCs with increasing temperature of (+)- β -pinene in 15% w/w L-copolymer with the helix reversal from P- to M-helix occurring at 306 K.

we did not observe such a zero crossing at the reversal temperature. This suggests that the phenomenon is due the intrinsic conformational properties of the copolymer which is based on the poly- γ -benzyl-L-aspartate portion possessing the actual opposite screw-sense than poly- β -phenethyl-L-aspartate.^[30] What this zero crossing and the accompanied sign change in RDCs means in terms of macromolecular ordering needs to be examined in further investigations.

After we scrutinized the orientational properties within each temperature domain (300 K, 312 K, 320 K and 330 K), an inter-temperature comparison was performed, comparing the orientation before the helix reversal with the orientation after the helix reversal. Here it should be noted that the helix conformation changes from e.g. P- to M-helix but the amino acid configuration remains the same. In our previous paper^[26] we demonstrated that polyaspartates before and after helix reversal are diastereomeric alignment media, thus furnishing β -angles very different from zero. For the copos this becomes quite evident when comparing RDCs obtained at 300 K with RDCs obtained at 312 K (Fig. 5). All RDCs undergo a sign change. Thus the orientation of the solute changes drastically. This large change in the experimentally observed RDCs is also evident in the axial components of the alignment tensors changing from $D_a = -2.95 \cdot 10^{-4}$ to $D_a = 6.31 \cdot 10^{-4}$. Concomitantly, also the rhombicity, expressed as $D_r = -1.58 \cdot 10^{-4}$ changes to $D_r = 3.15 \cdot 10^{-4}$.

A related occurrence is described by Gayathri *et al.*^[11] in a PMMA gel and by Sass *et al.*^[35, 40] in oriented purple membranes or in polyacrylamide gels. Gayathri *et al.* obtained mostly positive RDCs in the stretched gel whereas compressing the gel resulted in negative RDCs. They suggested that this is primarily based on the fundamental difference between a stretched and compressed gel leading to a rotation of the molecular order matrix accompanied by changes in the rhombicities. Similarly, by varying the ratio of purple membrane to salt concentrations Sass *et al.* were able to achieve a range of RDC data sets and molecular orientations, exhibiting generalized angles $\beta = 0.8$ to 32.9° .^[35] While these studies use β to characterize the difference in tensor orientations in a general sense, we and others also use

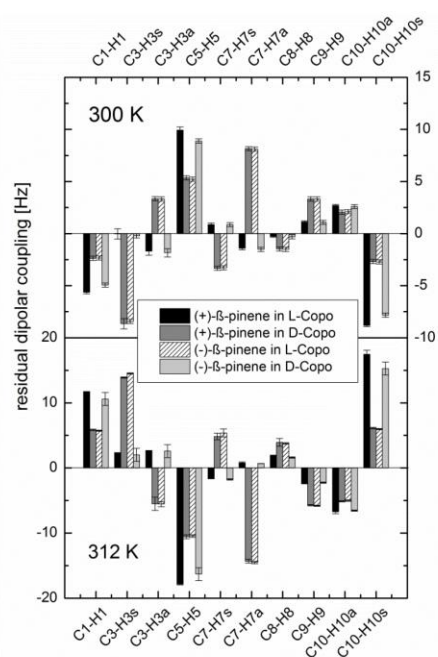


Figure 5. RDCs obtained from CLIP-HSQC spectra of all four samples containing (+) and (-)- β -pinene in D- and L-copolymer at 300 K before the helix reversal (top) and RDCs obtained at 312 K directly after the helix reversal (bottom) with complete sign inversion, indicating remarkable differentiation.

β to quantify enantiodifferentiation.^[16, 26, 31, 41] To reflect the symmetry properties of enantiodifferentiation, values for β are commonly limited to a range of $\beta = 0 \dots 90^\circ$ in this context. Using β over other methods of comparison (Euler angles, eigenvector spheres, etc.) brings the advantage of not only reporting on changes in tensor orientation, but also subsuming changes in tensor shape. The peculiarities of this parameter become apparent, when comparing the tensors determined before and after helix inversion. The two states exhibit a different sign of D_a similar to the situation, where a perpendicular relative tensor orientation was observed in stretched vs. compressed gels. However, when calculating the generalized angle of these two tensors for our system, the value is determined as $\beta = 7.8^\circ$ (in the limited notation), suggesting basically no difference in tensor orientation. Both interpretations do not reflect the observed differentiation in experimental RDCs.

While limiting the range of the generalized angle β gives a useful quantity to express enantiodifferentiation and differences in tensor orientation accompanied by only small changes in tensor shape, it is apparently not appropriate when both tensor orientation and shape change to a degree as seen here before and after the helix inversion, as it does not reflect the differences observed in the experimental RDCs and thus doesn't allow for a quantitative analysis. Thus we suggest using the full range for β ($0^\circ \dots +180^\circ$) in such cases. In the previous example, the proper result would thus be $\beta = 172.2^\circ$, indicating an almost anti-parallel

tensor orientation, again with a small orientational differentiation. As noted above, however, this value does not necessarily encode solely for a large difference in tensor orientation, but is a composite of differences in all tensor parameters (see SI for further explanation).

In contrast to this small difference in orientation before and after helix reversal, we obtained a significant difference of $\beta = 44^\circ$ when comparing the orientations of the analyte in the domains (C) and (E) after the helix reversal (see Figure 3 and SI). Furthermore, we were interested in solute compatibility and whether the same behavior can also be observed for other compounds. Thus we examined various analytes with a wide range of functional groups like isopinocampheol (IPC), carvone, camphor, camphorsultam and perillic acid. All allow for RDC extraction and display similar results concerning the inter-temperature comparison (including the sign change in RDCs and rhombicities after helix reversal (for details see SI)).

In summary, we have synthesized D- and L-configured high molecular weight copolymers of 50.6% poly- β -phenethyl-L-aspartate and 49.4% poly- γ -benzyl-L-aspartate. It shows outstanding enantiodifferentiating alignment properties comprising high-quality CLIP-HSQC spectra with narrow and nicely separated signals. In contrast to the homopolypeptides PBLG, PELG and PPLA which show a higher enantiodifferentiation of β -pinene than IPC,^[31] the copolymer enantiodifferentiates IPC ($\beta \sim 65^\circ$) better than β -pinene ($\beta \sim 50^\circ$) at 300 K (for RDCs and orientational properties of IPC see SI). Additionally, the thermoresponsivity of the copolymer enables the measurement of RDCs before and after the helix reversal which is accompanied with a sign change in almost all RDCs. Finally, the copolymer aligns the investigated analytes in at least two different orientations. As to how far these orientations are linearly independent and how many different orientations may indeed be obtained, needs to be examined in further studies. The copolymer of PBLA/PPLA as well as the homopolymer PPLA show that by simply changing parameters like temperature or building blocks contribute to a great diversity of alignment media, inducing very different orientations. Subsequently, this may contribute to the general aim of a structure-model-free structure elucidation.^[42]

Acknowledgements

The authors thank Timo Imhof for help with synthesizing L-copolymer and some of the NMR measurements, and Jan Fährmann for synthesizing D-copolymer. The authors would also like to thank the DFG and FOR1583 for financial support.

Keywords: polyaspartates • LLC phase • helix reversal • residual dipolar couplings • NMR spectroscopy • alignment media

- [1] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. A* **2007**, 30A, 65–80.
- [2] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2009**, 28, 483–493.
- [3] V. Schmidts, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, 55, 54–60.
- [4] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [5] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5250–5251.
- [6] A. W. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, 92, 411–415.
- [7] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783–2792.
- [8] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11–15.
- [9] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14690–14691.
- [10] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6080–6081.
- [11] C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3622–3626.
- [12] L. F. Gil-Silva, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 472–476.
- [13] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Comm.* **2000**, 2069–2081.
- [14] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 254–260.
- [15] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10342–10346.
- [16] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8459–8463.
- [17] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, 50, 45–52.
- [18] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9652–9656.
- [19] P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1724–1745.
- [20] P. Lesot, J. Courtieu, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, 55, 128–159.
- [21] R. Berger, J. Courtieu, R. R. Gil, C. Griesinger, M. Köck, P. Lesot, B. Luy, D. Merlet, A. Navarro-Vázquez, M. Reggelin, U. M. Reinscheid, C. M. Thiele, M. Zweckstetter, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8512–8515.
- [22] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12192–12195.
- [23] M. Schmidt, H. Sun, A. Leonov, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, 50, S38–S44.
- [24] T. Montag, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2271–2274.
- [25] X. Lei, G.-W. Li, J.-M. Cao, W. Zong, L. Hu, M.-L. Hu, R. X. Tan, H. Sun, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 1002/chem.201700539.
- [26] M. Schwab, D. Herold, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 14576–14584.
- [27] A. Abe, S. Okamoto, N. Kimura, K. Tamura, H. Onigawara, J. Watanabe, *Acta Polym.* **1993**, 44, 54–56.
- [28] Y. Imada, A. Abe, *Polymer* **2010**, 51, 6227–6233.
- [29] M. D. Zotti, F. Formaggio, M. Crisma, C. Peggion, A. Moretto, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.* **2014**, 20, 307–322.
- [30] A. Abe, K. Hiraga, Y. Imada, T. Hiejima, H. Furuya, *J. Pept. Sci.* **2005**, 80, 249–257.
- [31] S. Hansmann, T. Larem, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 1324–1329.
- [32] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, 192, 314–322.
- [33] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7157–7167.
- [34] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevensson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6708–6712.
- [35] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2047–2055.
- [36] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. A* **2004**, 21a, 10–21.
- [37] P. Tzvetkova, B. Luy, *Magn. Reson. Chem.* **2016**, 54, 351–357.
- [38] A. Abe, H. Furuya, S. Okamoto, *J. Pept. Sci.* **1997**, 43, 405–412.
- [39] A. Abe, Y. Imada, H. Furuya, *Polymer* **2010**, 51, 6234–6239.
- [40] H.-J. Sass, G. Musco, S. J. Stahl, P. T. Wingfield, S. Grzesiek, *J. Biomol. NMR* **2000**, 18, 303–309.
- [41] S. Hansmann, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 9114–9121.
- [42] K. Ruan, J. R. Tolman, *J Am Chem Soc* **2005**, 127, 15032–15033.

Supporting Information
©Wiley-VCH 2018
69451 Weinheim, Germany

**Thermoresponsive Alignment Media in NMR spectroscopy:
Helix Reversal of a Copolyaspartate at Ambient Temperatures**

Mira Schwab, Volker Schmidts, Christina M. Thiele^{*[a]}

DOI: 10.1002/anie.2018XXXXX

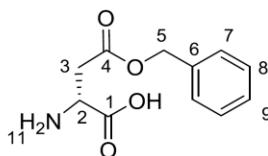
[a] M. Schwab, V. Schmidts, C. M. Thiele
Clemens-Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität Darmstadt
Alarich-Weiss-Straße 4, 64287 Darmstadt, Germany
E-mail: cthiele@thielelab.de

| | |
|---|----|
| 1. Experimental Procedures | 3 |
| 2. NMR-studies | 8 |
| 2.1 Anisotropic sample preparation..... | 8 |
| 2.2 NMR-experiment conditions | 9 |
| 3. Determination of RDCs | 15 |
| 3.1 Determined RDCs of β -pinene | 15 |
| 3.2 Determined RDCs of IPC | 20 |
| 4. Calculation of orientational properties | 25 |
| 4.1 Detailed description of the range of values of the 5D angle β | 26 |
| 4.2 Orientational properties of β -pinene..... | 28 |
| 4.3 Orientational properties of IPC..... | 31 |
| 5. Enantiodifferentiating properties of the copolymer | 35 |
| 6. Helix reversal and zero crossing | 41 |
| 7. Compatibility with various analytes | 45 |
| 8. References..... | 51 |

1. Experimental Procedures

Synthesis of β -benzyl-D-aspartate

According to Albert *et al.*,^[1] 15.0 g (112.7 mmol; 1.0 equiv.) of D-aspartic acid and 15.0 g of Na₂SO₄ were suspended in 170 mL benzylalcohol. 31.0 mL of HBF₄ diethyl ether complex (54% HBF₄ in Et₂O, 227 mmol, 2.0 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred over night at 60°C. After cooling the suspension down to r.t. 100 mL THF were added and the suspension filtered through celite®. To the clear solution 35 mL (251 mmol; 2.2 equiv.) of Et₃N were added and the ester precipitated. THF was evaporated leading to a highly viscous suspension. A mixture of ethyl acetate/ethanol (4:1; 800 mL) was added to dissolve ammonium salts and the suspension was stirred for 15 min. Afterwards the product mixture was filtered and the filter cake was washed three times with 50 mL of the ethyl acetate/ethanol mixture. The crude product was dried *in vacuo* and recrystallized twice with 15 mL/g of a (1:2) ethanol/water mixture to give β -benzyl-D-aspartate (9.1 g, 36% yield; for β -benzyl-L-aspartate: 54%) as white shiny flakes.

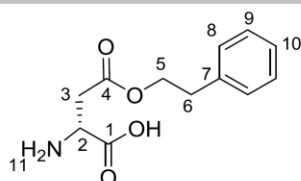


¹H NMR (300 MHz, D₂O+DCI, 300K): δ = 2.76-2.83 (m, 3-H₂), 4.03-4.10 (m, 2-H₁), 4.84 (m, 5-H₂), 7.02-7.07 (m, 7, 8, 9-H₅) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O+DCI, 300K): δ = 33.7 (3-C), 48.8 (2-C), 67.6 (5-C), 128.1-128.6 (6,7,8-C), 134.8 (9-C), 170.0 (4-C) 170.7 (1-C) ppm.

Synthesis of β -phenethyl-D-aspartate

According to the synthesis of β -benzylaspartate by Albert *et al.*,^[1] 15.0 g (112.7 mmol; 1.0 equiv.) of D-aspartic acid and 15.0 g of Na₂SO₄ were suspended in 170 mL 2-phenethylalcohol. 31.0 mL of HBF₄ diethyl ether complex (54% HBF₄ in Et₂O, 227 mmol, 2.0 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred over night at 60°C. After cooling the suspension down to r.t. 100 mL THF were added and the suspension was filtered through celite®. To the clear solution 34 mL (244 mmol; 2.2 equiv.) of Et₃N were added and the ester precipitated. THF was evaporated leading to a highly viscous suspension. A mixture of ethyl acetate/ethanol (4:1; 800 mL) was added to dissolve ammonium salts and the suspension was stirred for 15 min. Afterwards the product mixture was filtered and the filter cake was washed three times with 50 mL of the ethyl acetate/ethanol mixture. The crude product was dried *in vacuo* and recrystallized twice with 12 mL/g of a (1:2) ethanol/water mixture to give β -phenethyl-D-aspartate (8.0 g, 30 % yield; for β -phenethyl-L-aspartate: 41%) as white shiny flakes.

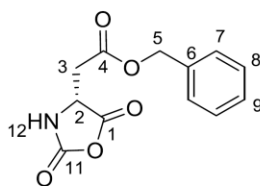


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 +DCI, 300K): δ = 2.86 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.7 Hz, 6- H_2), 2.93 (m, 3- H_2), 4.0-4.16 (m, 2- H_1), 4.20 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.7 Hz, 5- H_2); 7.10-7.30 (m, 8- H_2 , 9- H_2 , 10- H_1), 8.70 (br, 11- H_x) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6 +DCI, 300K): δ = 34.3 (6-C), 34.5 (3-C), 48.6 (2-C), 65.8 (5-C), 126.9 (10-C), 128.9 (8-C), 129.3 (9-C), 138.2 (7-C), 169.7 (1-C, 4-C) ppm.

Synthesis of β -benzyl-D-aspartate-N-carboxyanhydride (NCA)

The synthesis and purification of the NCA was performed under Ar-atmosphere and all glassware was flame dried three times prior to use. Based on the protocol of Fuller *et al.*^[2] 9.0 g (44.5 mmol, 1.0 equiv.) β -benzyl-D-aspartate were dissolved in 100 mL $\text{THF}_{\text{abs.}}$, 28.0 mL (20% w/w dissolved in toluene, 53 mmol, 1.2 equiv.) phosgene solution were added. The suspension was stirred at 40°C for 2 h and at r.t. for an additional 18 h. The clear solution was filtered with 0.4 μm syringe filters and added to 350 mL of n -hexane_{abs.} at -28°C to allow for crystallization. The crude product was filtered and washed three times with 20 mL n -hexane_{abs.} and dried *in vacuo*. The obtained white powder was dissolved in THF (6 mL/g) and filtered. The resulting solution was overlayed with n -hexane_{abs.} (30 mL/g) using a syringe pump. After crystallization over night the obtained colorless long needles were removed by filtration, washed with n -hexane_{abs.} and dried *in vacuo*. This recrystallization method is applied two times to give highly purified NCA (8.2 g, 82% yield; for β -benzyl-L-aspartate-N-carboxyanhydride:90.5%).

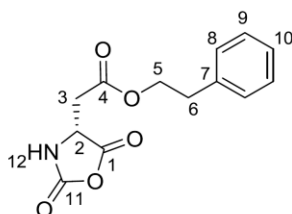


^1H -NMR (600 MHz, THF-d_8 , 300K) δ = 2.90-3.02 (m, 3- H_2), 4.63-4.66 (dd, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.87, 4.35 Hz, 2- H_1), 5.17-5.20 (m, 5- H_2), 7.30-7.41 (m, 7- H_2 , 8- H_2 , 9- H_1), 8.06 (br, 12- H_1) ppm.

Synthesis of β -phenethyl-D-aspartate-N-carboxyanhydride (NCA)

The synthesis and purification of the NCA was performed under Ar-atmosphere and all glassware was flame dried three times prior to use. Based on the protocol of Fuller *et al.*^[2] 7.9 g (33.3 mmol, 1.0 equiv.) β -phenethyl-D-aspartate were dissolved in 100 mL $\text{THF}_{\text{abs.}}$, 28.0 mL (20 % w/w dissolved in toluene, 53 mmol, 1.2 equiv.) phosgene solution were added. The suspension was stirred at 40°C for 2 h and at r.t. for an additional 18 h. The clear solution was filtered with 0.4 μm syringe filters and added to 350 mL of n -hexane_{abs.} at

-28°C to allow for crystallization. The crude product was filtered and washed three times with 20 mL *n*-hexane_{abs.} and dried *in vacuo*. The white powder obtained was dissolved in THF (6 mL/g) and filtered. The resulting solution was overlayed with *n*-hexane_{abs.} (30 mL/g) using a syringe pump. After crystallization over night the obtained colorless long needles were removed by filtration, washed with *n*-hexane_{abs.} and dried *in vacuo*. This recrystallization method is applied two times to give highly purified NCA (6.7 g, 76% yield; for β -phenethyl-L-aspartate-*N*-carboxyanhydride:69%).

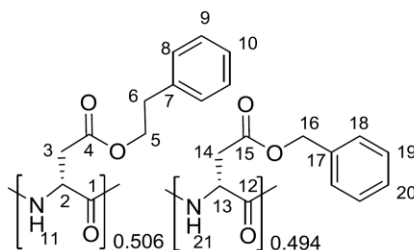


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, THF- d_8 , 300 K) δ = 2.84-2.88 (m, 3- H_2), 2.9 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, 6- H_2), 4.3 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, 5- H_2), 4.56 (m, 2- H_1), 7.15-7.28 (m, 8- H_2 , 9- H_2 , 10- H_1), 8.0 (br, 12- H_1) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, THF- d_8 , 300 K): δ = 35.6 (6-C), 36.4 (3-C), 54.7 (2-C), 66.3 (5-C), 127.2 (10-C), 129.1 (8-C), 129.5 (9-C), 138.6 (7-C), 152.7 (11-C), 170.0 (4-C), 170.9 (1-C) ppm.

Synthesis of Poly-(phenethyl)_{0.506}-(benzyl)_{0.494}-D-aspartate

3.581 (14.37 mmol, 49.21 mol-%) β -benzyl-D-aspartate-*N*-carboxyanhydride and 3.905 g (14.832 mmol, 50.79 mol-%) β -phenethyl-D-aspartate-NCA were dissolved in 300 mL degassed chloroform_{abs.} in a glovebox under Ar. 27.0 μL (M/I= 150:1) degassed $\text{Et}_3\text{N}_{\text{abs.}}$ were added via Hamilton syringe. The mixture was stirred for 5 days. After 3 days the solution was entirely clear. One third of the solvent was evaporated and the resulting viscous suspension was added dropwise to 1200 mL acidic methanol (1 mM HCl). The precipitate was filtered and dried *in vacuo* before redissolving it in 80 mL chloroform. This highly viscous solution was added dropwise to 900 mL of methanol. The solid was filtered and dried *in vacuo* to give 4.4 g (71% yield) of Poly-(phenethyl)_{0.506}-(benzyl)_{0.494}-D-aspartate (for Poly-(phenethyl)_{0.506}-(benzyl)_{0.494}-L-aspartate: 78 %).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 +TFA, 300K): δ = 2.71-3.05 (m, 3- H_2 , 14- H_2 , 6- H_2), 4.16-4.3 (br, 5- H_2), 4.75-4.88 (br, 2- H_1 , 13- H_1), 4.98-5.13 (16- H_2), 7.02-7.39 (br, 8- H_2 , 9- H_2 , 10- H_1 , 18- H_2 , 19- H_2 , 20- H_1), 7.87-8.07 (br, 11- H_1 , 21- H_1) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3 +TFA, 300K): δ = 34.4 (6-C), 34.7 (3-C), 34.8 (14-C), 50.0, 50.1 (2-C, 13-C), 66.8 (5-C), 68.0 (16-C), 128.0-128.18, 128.5, 128.57, 128.63, 128.68, 128.71 (8-C, 9-C, 10-C, 18-C, 19-C, 20-C), 134.1 (17-C), 136.8 (7-C), 171.8-172.1 (1-C, 12-C), 172.1 (15-C), 172.4 (4-C) ppm.

The assignment was done via two dimensional spectra including HSQC- and HMBC-spectra. The fraction of poly- β -benzyl-D-aspartate and poly- β -phenethyl-D-aspartate was determined by integrals of 16-H and 5-H, giving a copolymer containing 49.4% \pm 0.3% Poly- β -benzyl-D-aspartate and 50.6% \pm 0.3% Poly- β -phenethyl-D-aspartate.

The synthesis of the corresponding L-configured compounds was carried out accordingly. Yields are given above.

Gel permeation chromatography (GPC)

Gel permeation chromatography was performed using one pre-column and 3 main columns (10^7 Å, 10^5 Å, 10^3 Å) in an oven at 25 °C in chloroform at a flow rate of 1 mL/min. The utilized detector was a JASCO UV975-detector operating at 258 nm. Calibration was done by using polystyrene standards and the chromatograms were analyzed with WinGPC. The concentration was typically 0.5 mg/mL and one drop of toluene was added as internal standard. All solutions were filtered via 0.2 μm PTFE filter and 75 μL of this solution were injected. Data is shown in table SI-1.

Circular Dichroism-Spectroscopy

CD-spectra were recorded on a JASCO J-810 spectrometer at room temperature. All measurements were performed in a 0.01 mm cuvette and the sample concentration was \sim 1% w/w polymer in TCE. No quantitative results are obtained since the solvent evaporates quickly in the 0.01 mm cuvette. The P and M-helix assignment was done according to literature.^[3]

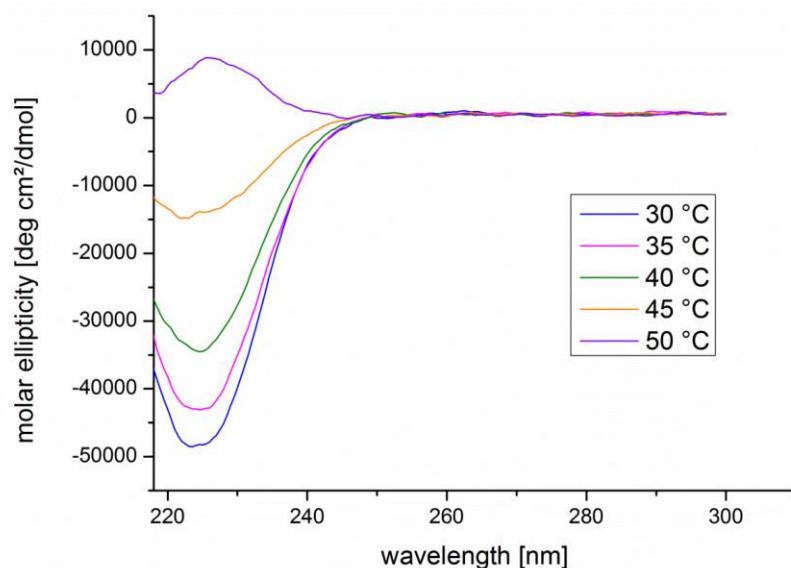


Figure SI-1. CD-spectra of L-copolymer with increasing temperature, clearly showing a helix reversal.

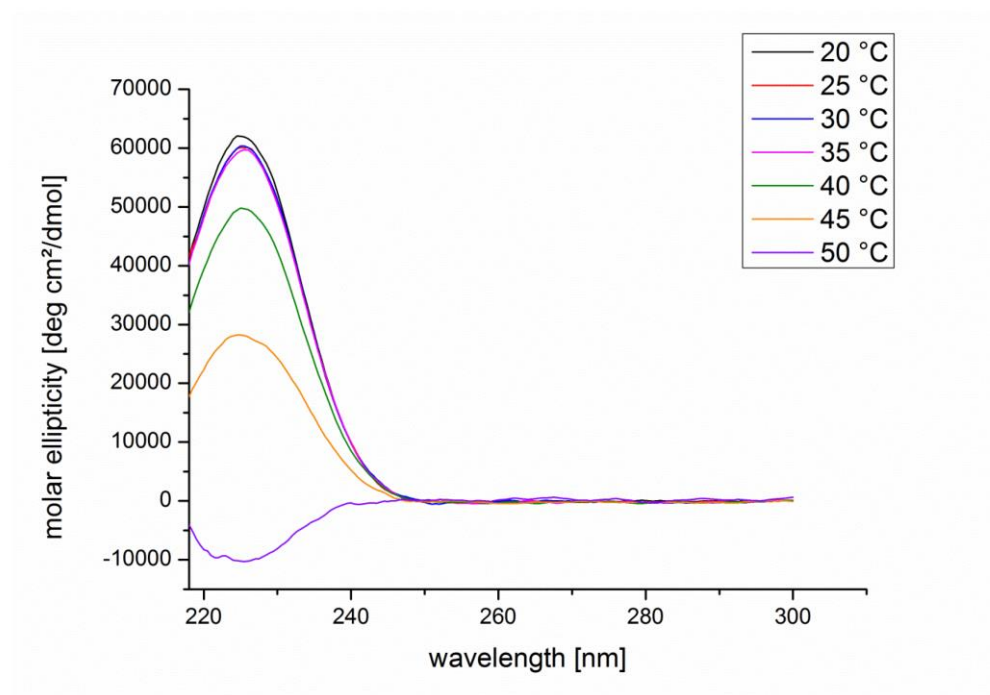


Figure SI-2. CD-spectra of D-copolymer with increasing temperature, clearly showing a helix reversal.

The helix reversal temperature determined by CD-spectroscopy in the 1% w/w solution is with 45° - 50 °C higher than determined by NMR-spectroscopy in TCE-d₂ with a reversal temperature around 33 °C (see section 6 in the SI). This may have various reasons. It could be due to a difference in concentration, in sample volume or in heating unit. As seen in Figure SI-7 in an anisotropic sample in 10% w/w CDCl₃ the reversal starts to occur at 43 °C suggesting that the solvent has an influence on the temperature of the helix reversal.

2. NMR-studies

2.1 Anisotropic sample preparation

For the NMR-measurements all anisotropic samples were prepared directly in a 5 mm NMR tube. 100-127 mg of the corresponding copolymer (D or L) was weighted into the NMR tube and the required amount of deuterated tetrachloroethane (TCE-d₂) was added. To dissolve the polymer, the sample tube was centrifuged back and forth with 1000 rpm and then the analyte and a DMSO-d₆ capillary (for calibration and to provide a lock signal) were added. For homogenization the entire sample was centrifuged back and forth again with 1000 rpm. All samples were checked for homogeneity by quadrupolar splittings $|\Delta\nu_Q|$ of the solvent in ²H-NMR spectra. ²H-images^[4] were used to check for shim quality and to guarantee spatial homogeneity. A summary of all samples measured is given in Table SI-1.

Table SI-1. Summary of all samples.

| entry | copolymer | m _{solvent} [mg] | m _{polymer} [mg] | analyte | m _{analyte} [mg] | W _{polymer} ^[a] [wt.-%] | W _{analyte} ^[b] [wt.-%] | $ \Delta\nu_Q _{300K}$ [Hz] |
|-------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|--|--|--------------------------------|
| 1 | PPDA/PBDA ^[c] | 580.3 | 102.1 | (-)- β -pinene | 13.5 | 15.0 | 11.7 | 213 |
| 2 | PPDA/PBDA ^[c] | 592.2 | 104.2 | (+)- β -pinene | 15.0 | 15.0 | 12.6 | 214 |
| 3 | PPLA/PBLA ^[d] | 589.9 | 104.1 | (+)- β -pinene | 11.0 | 15.0 | 9.6 | 225 |
| 4 | PPLA/PBLA ^[d] | 570.9 | 100.6 | (-)- β -pinene | 15.6 | 15.0 | 13.4 | 220 |
| 5 | PPDA/PBDA ^[c] | 837.8 | 126.1 | (-)-IPC | 15.0 | 13.1 | 10.6 | 180 |
| 6 | PPDA/PBDA ^[c] | 823.7 | 123.1 | (+)-IPC | 12.2 | 13.0 | 9.0 | 184 |
| 7 | PPLA/PBLA ^[d] | 808.8 | 124.3 | (+)-IPC | 11.7 | 13.3 | 8.6 | 197 |
| 8 | PPLA/PBLA ^[d] | 805.0 | 121.1 | (-)-IPC | 12.6 | 13.1 | 9.4 | 189 |
| 9 | PPLA/PBLA ^[d] | 871.6 | 108.0 | (-)-carvon | 15.3 | 11.0 | 12.4 | 137 |
| 10 | PPLA/PBLA ^[d] | 694.7 | 89.3 | (-)-perillic acid | 12.0 | 11.4 | 11.8 | 144 |
| 11 | PPLA/PBLA ^[d] | 816.5 | 100.1 | (-)-camphor | 27.5 | 11.0 | 21.6 | 153 |
| 12 | PPLA/PBLA ^[d] | 828.3 | 103.0 | (-)-camphorsultam | 13.4 | 11.0 | 11.5 | 149 |

[a] based on m_{TCE-d₂};[b] based on m_{polymer};[c] M_w = 1.4·10⁵ g/mol, M_n = 5.4·10⁴ g/mol, PDI = 2.5;[d] M_w = 2.7·10⁵ g/mol, M_n = 1.1·10⁵ g/mol, PDI = 2.3;

2.2 NMR experimental conditions

All spectra for coupling extraction were recorded on a 700 MHz spectrometer (Bruker AVANCE III HD, equipped with a QCI cryo probe ($^1\text{H}/^{19}\text{F}/^{31}\text{P}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}/^2\text{H}$) with z-gradient) including a BCU-II temperature unit. Temperature series of ^2H -spectra were recorded with a waiting time of 3000 s between each spectrum for temperature equilibration.

CLIP-HSQC^[5] spectra of isotropic samples of β -pinene, IPC, (-)-perillic acid, (-)-camphor, (-)-camphorsultam and (-)-carvon in TCE- d_2 were recorded at 300 K. CLIP-HSQC series at various temperatures of anisotropic samples were recorded with a waiting time of 2600 s between each spectrum for temperature equilibration with INEPT delay of 145 Hz with a total of 8k data points in the direct and 512 data points in the indirect dimension (NS = 8, DS = 32). All spectra were processed using the \sin^2 window function in both dimensions (SSB = 2) and a zero filling to 16k in F2 and a zero filling to 2k in F1 was applied. For the extraction of coupling constants (1T and 1J) the corresponding traces of the CLIP-HSQC spectrum were extracted, subjected to an inverse Fourier transformation, processed as a pseudo-1D spectrum and a zero order phase correction was applied. This spectrum was duplicated and by moving the spectra against each other until left and right signal of the doublet overlapped, the coupling constant was extracted. Errors on coupling constants were estimated by fitting signals to the left and right side of the signal. ^{derived from [6]}

In Table SI-2 isotropic one bond carbon proton coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ of (+)- β -pinene in TCE- d_2 and in Table SI-3 $^1J_{\text{CH}}$ of (-)-IPC in TCE- d_2 measured at 700 MHz at 300 K are given.

Table SI-2. One bond carbon proton coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ of (+)- β -pinene in TCE- d_2 at 300 K.

| coupling pair | $^1J_{\text{CH}}$ 700 MHz [Hz] |
|---------------|-----------------------------------|
| C1-H1 | 143.03 \pm 0.08 |
| C3-H3s | 129.18 \pm 0.05 |
| C3-H3a | 125.96 \pm 0.05 |
| C4-H4s | 128.21 \pm 0.05 |
| C4-H4a | 128.21 \pm 0.05 |
| C5-H5 | 141.65 \pm 0.03 |
| C7-H7s | 136.38 \pm 0.10 |
| C7-H7a | 137.43 \pm 0.08 |
| C8-H8 | 124.74 \pm 0.05 |
| C9-H9 | 124.17 \pm 0.05 |
| C10-H10a | 153.73 \pm 0.10 |
| C10-H10s | 155.72 \pm 0.10 |

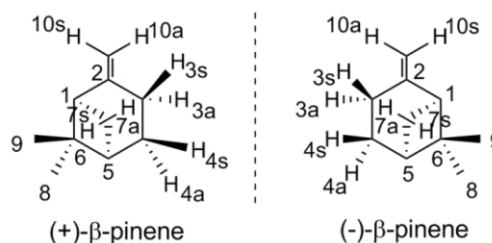
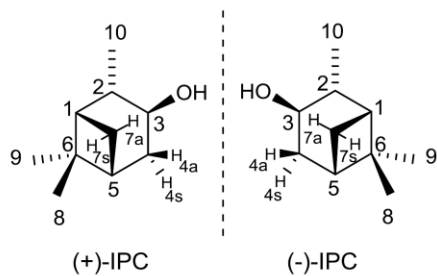


Table SI-3. One bond carbon proton coupling constants $^1J_{\text{CH}}$ of (-)-IPC in TCE- d_2 at 300 K.

| coupling pair | $^1J_{\text{CH}}$ 700 MHz |
|---------------|---------------------------|
| | [Hz] |
| C1-H1 | 141.52 \pm 0.2 |
| C2-H2 | 126.72 \pm 0.3 |
| C3-H3 | 142.29 \pm 0.3 |
| C4-H4s | 126.90 \pm 0.2 |
| C4-H4a | 126.89 \pm 0.2 |
| C5-H5 | 142.08 \pm 0.2 |
| C7-H7s | 135.54 \pm 0.2 |
| C7-H7a | 136.86 \pm 0.2 |
| C8-H8 | 124.74 \pm 0.1 |
| C9-H9 | 123.71 \pm 0.1 |
| C10-H10 | 124.89 \pm 0.1 |



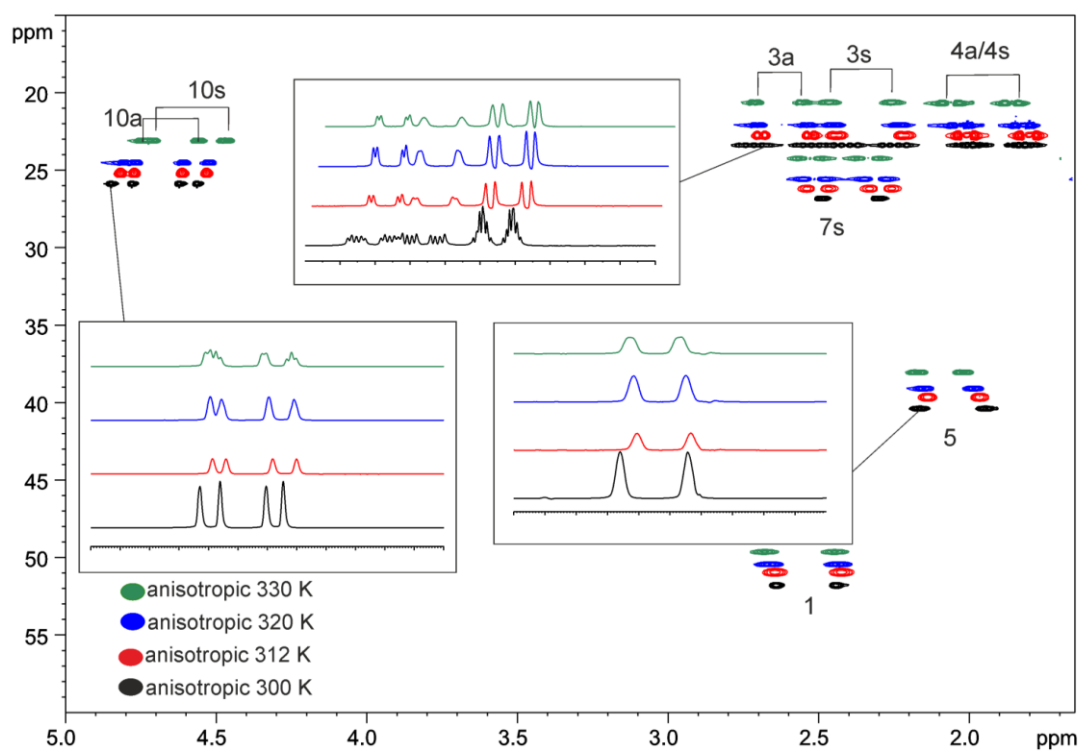


Figure SI-3. CLIP-HSQC of the anisotropic sample of (+)- β -pinene in 15% w/w D-copo in TCE- d_2 at 300 K (black), 312 K (red), at 320 K (blue) and 330 K (green).

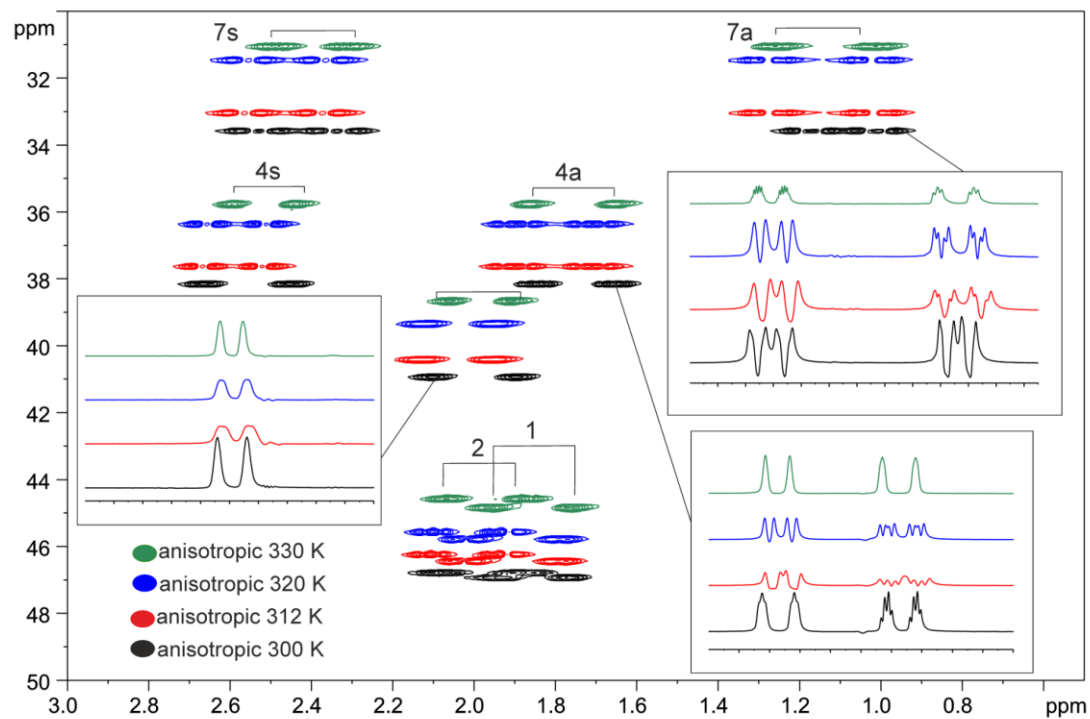


Figure SI-4. CLIP-HSQC of the anisotropic sample of (+)-IPC in 13% w/w D-copo in TCE- d_2 at 300 K (black), 312 (red), at 320 K (blue) and 330 K (green).

Due to a proton-proton coupling on H7a and H7s, the signal form is distorted as seen in Figure SI-4. The error on these couplings is estimated generously and are therefore higher than the errors which are estimated by the common procedure (see above).

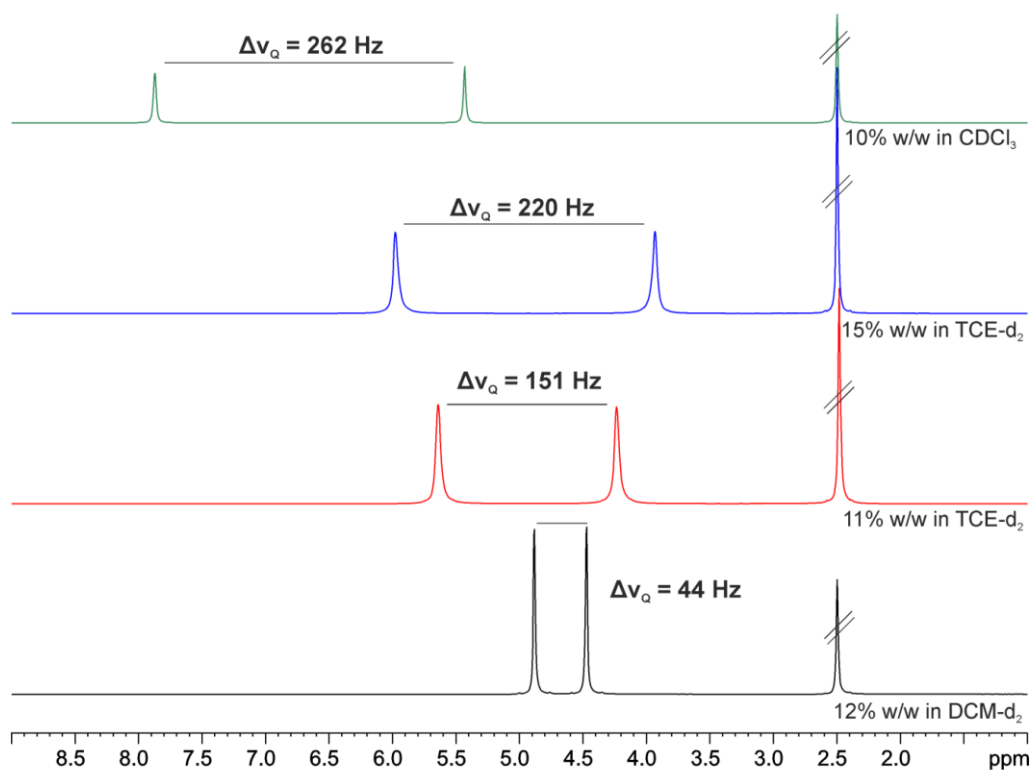


Figure SI-5. ^1H -spectra of various anisotropic samples of (-)- β -pinene in 12% w/w L-copo in DCM-d_2 (black), in 11% w/w TCE-d_2 (red), in 15% w/w in TCE-d_2 (blue) and in 10% w/w in CDCl_3 (green) at 300 K.

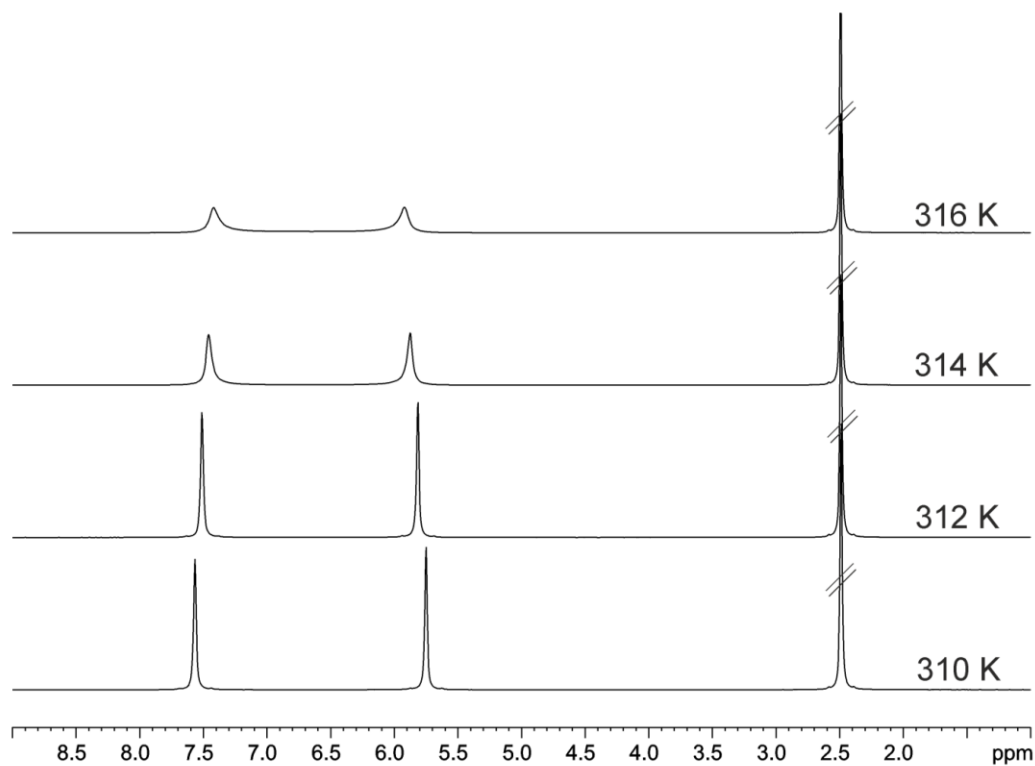


Figure SI-7. ^2H -spectra of an anisotropic sample of $(-)\text{-}\beta\text{-pinene}$ in 10% w/w in CDCl_3 between 310 K – 316 K showing the beginning of the reversal indicating that the complete helix reversal will be at temperatures above 316 K.

3. Determination of RDCs

$^1D_{CH}$ are calculated from the total coupling $^1T_{CH}$ obtained from the anisotropic sample and $^1J_{CH}$ from the isotropic sample using $^1T_{CH} = ^1J_{CH} + 2 \cdot ^1D_{CH}$. For methyl groups measured $^1D_{CH}$ were converted to the corresponding $^1D_{CC}$ according to literature, since only the latter are used for the determination of the order tensor.^[7]

3.1 Determined RDCs of β -pinene

All anisotropic samples containing β -pinene were measured with 15% w/w copolymer. The RDCs obtained for β -pinene at different temperatures are summarized in the following tables. RDCs are unscaled and the error is generously estimated by the maximum difference between the left and right side of the signal.

Table SI-4. Unscaled RDCs of β -pinene in a LLC-phase of 15% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 300 K.

| coupling pair | RDCs of | RDCs of | RDCs of | RDCs of |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | (+)- β -pinene in L-copo | (+)- β -pinene in D-copo | (-)- β -pinene in L-copo | (-)- β -pinene in D-copo |
| | [Hz] | [Hz] | [Hz] | [Hz] |
| C1-H1 | -5.624 ± 0.15 | -2.348 ± 0.2 | -2.371 ± 0.2 | -4.938 ± 0.2 |
| C3-H3s | -0.036 ± 0.5 | -8.434 ± 0.2 | -8.655 ± 0.5 | -0.215 ± 0.2 |
| C3-H3a | -1.679 ± 0.4 | 3.320 ± 0.2 | 3.350 ± 0.2 | -1.841 ± 0.4 |
| C5-H5 | 9.924 ± 0.3 | 5.224 ± 0.2 | 5.351 ± 0.2 | 8.885 ± 0.2 |
| C7-H7s | 0.871 ± 0.15 | -3.285 ± 0.2 | -3.331 ± 0.2 | 0.859 ± 0.2 |
| C7-H7a | -1.397 ± 0.5 | 8.110 ± 0.2 | 8.156 ± 0.2 | -1.517 ± 0.2 |
| C8-H8 | -0.263 ± 0.1 | -1.513 ± 0.2 | -1.479 ± 0.2 | -0.308 ± 0.2 |
| C8-C6 | 0.066 ± 0.03 | 0.381 ± 0.05 | 0.372 ± 0.05 | 0.078 ± 0.05 |
| C9-H9 | 1.126 ± 0.1 | 3.324 ± 0.2 | 3.326 ± 0.2 | 1.082 ± 0.2 |
| C9-C6 | -0.283 ± 0.03 | -0.837 ± 0.05 | -0.837 ± 0.05 | -0.272 ± 0.2 |
| C10-H10s | -8.817 ± 0.1 | -2.718 ± 0.2 | -2.684 ± 0.2 | -7.822 ± 0.2 |
| C10-H10a | 2.698 ± 0.1 | 2.107 ± 0.2 | 2.056 ± 0.2 | 2.593 ± 0.2 |
| $ \Delta\nu_0 $ [Hz] | 225 | 214 | 220 | 213 |

These data were used for Figure 5 in the main text.

Table SI-5. Unscaled RDCs of β -pinene in a LLC-phase of 15% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 312 K.

| coupling pair | RDCs of (+)- β -pinene in L-copo [Hz] | RDCs of (+)- β -pinene in D-copo [Hz] | RDCs of (-)- β -pinene in L-copo [Hz] | RDCs of (-)- β -pinene in D-copo [Hz] |
|----------------------|---|---|---|---|
| C1-H1 | 11.656 ± 0.1 | 5.855 ± 0.1 | 5.727 ± 0.1 | 10.588 ± 1.0 |
| C3-H3s | 2.257 ± 0.1 | 13.884 ± 0.1 | 14.515 ± 0.1 | 2.017 ± 1.0 |
| C3-H3a | 2.599 ± 0.08 | -5.502 ± 1.0 | -5.542 ± 0.4 | 2.584 ± 1.0 |
| C5-H5 | -17.846 ± 0.1 | -10.560 ± 0.3 | -10.455 ± 0.2 | -16.292 ± 1.0 |
| C7-H7s | -1.561 ± 0.1 | 4.824 ± 0.5 | 5.382 ± 0.6 | -1.762 ± 0.1 |
| C7-H7a | 0.793 ± 0.15 | -14.310 ± 0.3 | -14.510 ± 0.2 | 0.677 ± 0.2 |
| C8-H8 | 1.872 ± 0.1 | 3.939 ± 0.6 | 3.773 ± 0.1 | 1.608 ± 0.2 |
| C8-C6 | -0.471 ± 0.03 | -0.991 ± 0.1 | -0.950 ± 0.05 | -0.405 ± 0.05 |
| C9-H9 | -2.357 ± 0.07 | -5.717 ± 0.1 | -5.798 ± 0.1 | -2.256 ± 0.1 |
| C9-C6 | 0.593 ± 0.02 | 1.439 ± 0.05 | 1.459 ± 0.05 | 0.568 ± 0.05 |
| C10-H10s | 17.472 ± 0.6 | 6.125 ± 0.1 | 5.963 ± 0.1 | 15.256 ± 1.0 |
| C10-H10a | -6.712 ± 0.3 | -5.118 ± 0.1 | -5.002 ± 0.1 | -6.544 ± 0.1 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 431 | 400 | 418 | 404 |

These data were used for Figure 5 in the main text.

Table SI-6. Unscaled RDCs of β -pinene in a LLC-phase of 15% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 320 K^[a].

| coupling pair | RDCs of | RDCs of | RDCs of | RDCs of |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | (+)- β -pinene in L-copo | (+)- β -pinene in D-copo | (-)- β -pinene in L-copo | (-)- β -pinene in D-copo |
| | [Hz] | [Hz] | [Hz] | [Hz] |
| C1-H1 | 10.774 \pm 0.1 | 8.826 \pm 0.2 | 8.521 \pm 0.1 | 9.882 \pm 0.5 |
| C3-H3s | 5.018 \pm 0.1 | 12.342 \pm 0.3 | 12.761 \pm 0.3 | 4.057 \pm 0.2 |
| C3-H3a | 1.171 \pm 0.15 | -4.982 \pm 0.3 | -5.176 \pm 0.3 | 1.400 \pm 0.1 |
| C4-H4s | 12.664 \pm 0.5 | 8.045 \pm 1.5 | 8.144 \pm 1.5 | 12.194 \pm 2.0 |
| C4-H4a | 7.916 \pm 0.4 | 9.161 \pm 1.5 | 9.051 \pm 1.5 | 6.915 \pm 2.0 |
| C5-H5 | -16.529 \pm 0.1 | -12.270 \pm 0.2 | -12.066 \pm 0.2 | -15.052 \pm 0.2 |
| C7-H7s | -1.418 \pm 0.15 | 3.349 \pm 0.4 | 3.466 \pm 0.4 | -1.518 \pm 0.2 |
| C7-H7a | -4.101 \pm 0.1 | -13.740 \pm 0.1 | -14.029 \pm 0.1 | -2.939 \pm 0.1 |
| C8-H8 | 3.148 \pm 0.05 | 4.095 \pm 0.1 | 4.055 \pm 0.1 | 2.707 \pm 0.1 |
| C8-C6 | -0.792 \pm 0.01 | -1.031 \pm 0.03 | -1.021 \pm 0.03 | -0.681 \pm 0.03 |
| C9-H9 | -3.613 \pm 0.2 | -5.395 \pm 0.2 | -5.526 \pm 0.1 | -3.191 \pm 0.2 |
| C9-C6 | 0.909 \pm 0.05 | 1.358 \pm 0.05 | 1.391 \pm 0.03 | 0.803 \pm 0.05 |
| C10-H10a | 12.697 \pm 0.2 | 8.611 \pm 0.1 | 8.194 \pm 0.1 | 11.820 \pm 1.0 |
| C10-H10s | -8.892 \pm 0.2 | -7.030 \pm 0.1 | -6.946 \pm 0.1 | -7.914 \pm 0.5 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 231 | 249 | 288 | 259 |

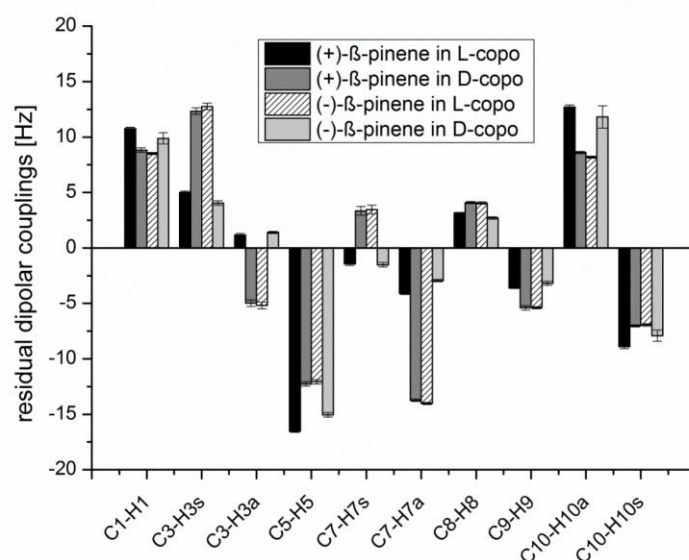
[a] except for (+)- β -pinene in L-copo which was measured at 321 K.**Figure SI-5:** Bar graph of the RDCs obtained for β -pinene at 320K.

Table SI-7. Unscaled RDCs of β -pinene in a LLC-phase of 15% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 330 K.

| coupling pair | RDCs of | RDCs of | RDCs of | RDCs of |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | (+)- β -pinene in L-copo | (+)- β -pinene in D-copo | (-)- β -pinene in L-copo | (-)- β -pinene in D-copo |
| | [Hz] | [Hz] | [Hz] | [Hz] |
| C1-H1 | 9.356 ± 0.2 | 13.168 ± 0.2 | 15.568 ± 1.0 | 8.241 ± 0.2 |
| C3-H3s | 7.471 ± 0.1 | 11.165 ± 0.2 | 13.361 ± 2.0 | 6.685 ± 0.1 |
| C3-H3a | 0.392 ± 0.2 | -5.121 ± 0.2 | -6.308 ± 2.0 | 0.442 ± 0.2 |
| C4-H4s | 11.547 ± 1.0 | 11.679 ± 1.0 | 10.117 ± 3.0 | 10.684 ± 0.15 |
| C4-H4a | 8.834 ± 0.15 | 8.142 ± 1.0 | 13.330 ± 4.0 | 7.963 ± 1.0 |
| C5-H5 | -15.699 ± 0.3 | -15.575 ± 0.3 | -18.296 ± 1.0 | -13.967 ± 0.3 |
| C7-H7s | -1.321 ± 0.2 | 2.218 ± 0.2 | 2.291 ± 1.0 | -1.7487 ± 0.2 |
| C7-H7a | -7.715 ± 0.05 | -14.114 ± 0.2 | -17.063 ± 1.0 | -6.819 ± 0.05 |
| C8-H8 | 4.213 ± 0.1 | 4.533 ± 0.2 | 5.368 ± 1.0 | 3.714 ± 0.1 |
| C8-C6 | -1.060 ± 0.03 | -1.141 ± 0.05 | -1.351 ± 0.3 | -0.935 ± 0.03 |
| C9-H9 | -4.963 ± 0.2 | -5.279 ± 0.2 | -6.400 ± 1.0 | -4.487 ± 0.2 |
| C9-C6 | 1.249 ± 0.05 | 1.329 ± 0.05 | 1.611 ± 0.5 | 1.129 ± 0.05 |
| C10-H10a | 8.970 ± 0.2 | 12.205 ± 0.2 | 14.683 ± 2.0 | 7.732 ± 0.2 |
| C10-H10s | -10.665 ± 0.1 | -9.314 ± 0.2 | -11.553 ± 2.0 | -9.714 ± 0.1 |
| $ \Delta\nu_0 $ [Hz] | 53 | 50 | 76 | 52 |

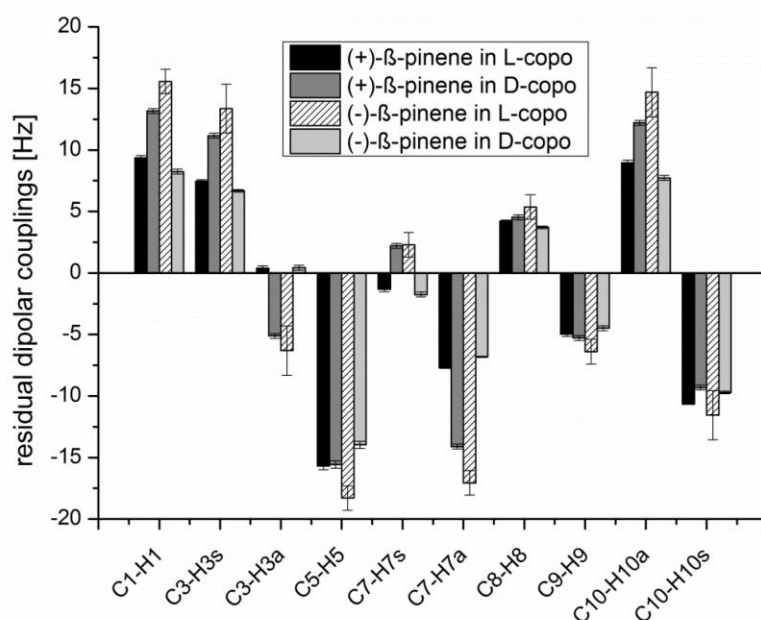
**Figure SI-6.** Bar graph of the RDCs obtained for β -pinene at 330 K.

Table SI-8. Unscaled RDCs of (+)- β -pinene in a LLC-phase of 15% (w/w) L-copolymer in TCE- d_2 obtained at different temperatures.

| coupling pair | RDCs 300 K [Hz] | RDCs 302 K [Hz] | RDCs 303 K [Hz] | RDCs 304 K [Hz] | RDCs 305 K [Hz] | RDCs 310 K [Hz] | RDCs 311 K [Hz] | RDCs 312 K [Hz] | RDCs 320K [Hz] | RDCs 330K [Hz] |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| C1-H1 | -5.624 | -5.642 | -5.529 | -5.508 | -4.847 | 11.561 | 12.072 | 11.656 | 10.774 | 9.356 |
| C3-H3s | -0.036 | -0.395 | -0.299 | -0.413 | -0.457 | 1.875 | 2.089 | 2.257 | 5.018 | 7.471 |
| C3-H3a | -1.679 | -1.540 | -1.480 | -1.518 | -1.292 | 2.938 | 2.740 | 2.599 | 1.171 | 0.392 |
| C5-H5 | 9.924 | 9.693 | 9.612 | 9.509 | 8.425 | -18.241 | -18.017 | -17.846 | -16.529 | -15.699 |
| C7-H7s | 0.871 | 0.845 | 0.906 | 0.799 | 0.725 | -1.568 | -1.635 | -1.561 | -1.418 | -1.321 |
| C7-H7a | -1.397 | -1.096 | -1.050 | -0.835 | -0.483 | 1.566 | 0.931 | 0.793 | -4.101 | -7.715 |
| C8-H8 | -0.263 | -0.313 | -0.334 | -0.375 | -0.344 | 1.690 | 1.783 | 1.872 | 3.148 | 4.213 |
| C8-C6 | 0.066 | 1.170 | 1.170 | 1.205 | 1.094 | -2.192 | -2.320 | -0.471 | -0.792 | -1.060 |
| C9-H9 | 1.126 | 2.764 | 2.782 | 2.877 | 2.722 | -6.630 | -6.662 | -2.357 | -3.613 | -4.963 |
| C9-C6 | -0.283 | -8.689 | -8.574 | -8.475 | -7.564 | 17.357 | 17.320 | 0.593 | 0.909 | 1.249 |
| C10-H10s | -8.817 | -5.642 | -5.529 | -5.508 | -4.847 | 11.561 | 12.072 | 17.472 | 12.697 | 8.970 |
| C10-H10a | 2.698 | -0.395 | -0.299 | -0.413 | -0.457 | 1.875 | 2.089 | -6.712 | -8.892 | -10.665 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 225 | 225 | 224 | 223 | 221 | 337 | 440 | 431 | 231 | 53 |

3.2 Determined RDCs of IPC

All anisotropic samples containing IPC were measured with 13% w/w copolymer. The RDCs obtained for IPC at different temperatures are summarized in the following tables. RDCs are unscaled and the error is determined according to literature and for (+)-IPC in L-copo at 300 K generously estimated by the maximum difference between the left and right side of the signal.

Table SI-9. Unscaled RDCs of IPC in a LLC-phase of 13% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 300 K.

| coupling pair | RDCs of (+)-IPC in L-copo [Hz] | RDCs of (+)-IPC in D-copo [Hz] | RDCs of (-)-IPC in L-copo [Hz] | RDCs of (-)-IPC in D-copo [Hz] |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| C1-H1 | 10.94 ± 5.0 | -13.52 ± 2.0 | -13.79 ± 5.0 | 10.25 ± 6.30 |
| C2-H2 | 15.89 ± 5.0 | 7.16 ± 2.42 | 6.40 ± 2.0 | 13.60 ± 3.90 |
| C3-H3 | 11.32 ± 0.5 | 26.35 ± 0.28 | 25.09 ± 0.81 | 10.72 ± 0.1 |
| C4-H4s | 35.93 ± 0.5 | 10.85 ± 0.09 | 10.02 ± 0.45 | 32.88 ± 0.07 |
| C4-H4a | -13.19 ± 0.5 | 2.99 ± 0.06 | 3.32 ± 0.04 | -12.10 ± 0.24 |
| C5-H5 | 0.58 ± 0.5 | 0.55 ± 0.28 | -0.22 ± 0.18 | 1.97 ± 0.13 |
| C7-H7s | -14.23 ± 5.0 | -0.69 ± 0.31 | -0.37 ± 0.4 | -12.57 ± 2.0 |
| C7-H7a | n.d. | -12.72 ± 0.51 | -11.69 ± 0.84 | n.d. |
| C8-H8 | 8.72 ± 0.5 | 6.55 ± 0.17 | 6.13 ± 0.09 | 8.40 ± 0.11 |
| C6-C8 | -2.38 ± 0.2 | -1.79 ± 0.05 | -1.67 ± 0.03 | -2.29 ± 0.03 |
| C9-H9 | -4.61 ± 0.5 | -7.85 ± 0.12 | -7.60 ± 0.06 | -3.79 ± 0.09 |
| C6-C9 | 1.26 ± 0.2 | 2.14 ± 0.03 | 2.07 ± 0.02 | 1.03 ± 0.02 |
| C10-H10 | 2.24 ± 1.0 | -5.29 ± 0.4 | -5.07 ± 0.35 | 1.81 ± 0.11 |
| C2-C10 | -0.61 ± 0.28 | 1.44 ± 0.11 | 1.38 ± 0.1 | -0.49 ± 0.03 |
| $ \Delta\nu_0 $ [Hz] | 197 | 184 | 189 | 180 |

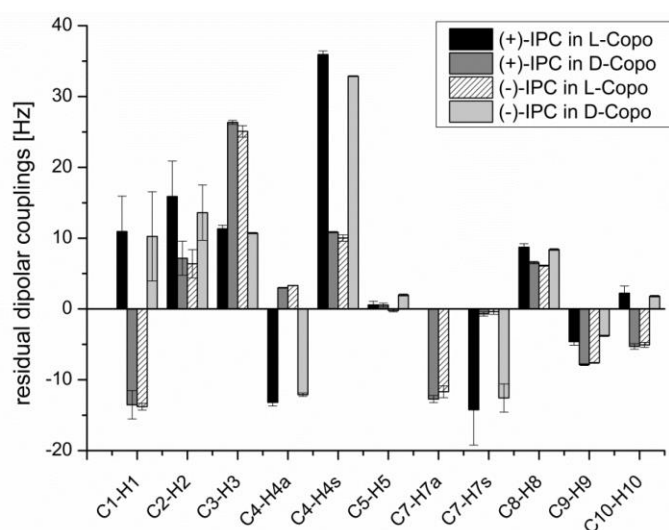


Figure SI-7: Bar graph of the unscaled RDCs obtained for IPC at 300K.

To exclude a concentration dependence on the orientation, we prepared a sample of (+)-IPC in L-copo with a concentration of 9% and 15% (w/w) and compared the scaled RDCs obtained at 300 K at 700 MHz.

Table S1-10. Comparison of RDCs of (+)-IPC in an LLC-phase of 15% (w/w) L-copo in TCE-d₂ and (+)-IPC in 9% (w/w) L-copo obtained at 300 K at 700 MHz and the scaled RDCs.

| coupling pair | RDCs of | RDCs of | RDCs of |
|------------------------|-------------------|-------------------|--|
| | (+)-IPC in L-copo | (+)-IPC in L-copo | (+)-IPC in L-copo |
| | 15% (w/w) | 9% (w/w) | (9% (w/w)) scaled to 15% (w/w)) ^[a] |
| | [Hz] | [Hz] | [Hz] |
| C1-H1 | n.d. | 4.05 ± 10.0 | 8.10 |
| C2-H2 | 16.96 ± 10.0 | 8.37 ± 10.0 | 16.74 |
| C3-H3 | 12.54 ± 0.5 | 6.01 ± 0.5 | 12.02 |
| C4-H4s | 40.65 ± 0.5 | 19.16 ± 0.5 | 38.32 |
| C4-H4a | -14.29 ± 0.5 | -7.07 ± 0.5 | -14.14 |
| C5-H5 | 0.43 ± 1.0 | 0.72 ± 1.0 | 1.44 |
| C7-H7s | n.d. | -7.57 ± 10.0 | -15.13 |
| C7-H7a | n.d. | -8.50 ± 10.0 | -17.01 |
| C8-H8 | 10.01 ± 1.5 | 4.65 ± 0.5 | 9.31 |
| C6-C8 | -2.52 ± 0.5 | -1.27 ± 0.5 | -2.54 |
| C9-H9 | -5.34 ± 3.0 | -2.22 ± 1.0 | -4.44 |
| C6-C9 | 1.35 ± 1.0 | 0.61 ± 1.0 | 1.21 |
| C10-H10 | 2.64 ± 3.0 | 1.22 ± 1.0 | 2.44 |
| C2-C10 | -0.66 ± 1.0 | -0.33 ± 1.0 | -0.67 |
| Δν _Q [Hz] | 226 | 113 | |

[a] based on the ration of the quadrupolar splitting Δν_Q.

The difference in tensor orientation is within the error margin ($\beta = 2.25^\circ$) and therefore negligible.

Table SI-11. Unscaled RDCs of IPC in a LLC-phase of 13% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 312 K.

| coupling pair | RDCs of (+)-IPC in L-copo [Hz] | RDCs of (+)-IPC in D-copo [Hz] | RDCs of (-)-IPC in L-copo [Hz] | RDCs of (-)-IPC in D-copo [Hz] |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| C1-H1 | n.d. | 17.36 ± 10.0 | 18.27 ± 10.0 | n.d. |
| C2-H2 | n.d. | -10.16 ± 5.0 | -13.43 ± 2.0 | n.d. |
| C3-H3 | -15.59 ± 0.5 | -43.23 ± 2.0 | -42.82 ± 3.0 | -14.82 ± 0.45 |
| C4-H4s | n.d. | -15.33 ± 0.21 | -15.07 ± 1.0 | n.d. |
| C4-H4a | n.d. | -1.96 ± 1.46 | -3.33 ± 2.0 | n.d. |
| C5-H5 | -9.70 ± 3.0 | -4.94 ± 0.08 | -4.12 ± 0.1 | -8.13 ± 1.0 |
| C7-H7s | 23.56 ± 3.0 | 2.0 ± 0.31 | 1.68 ± 0.5 | 22.06 ± 5.0 |
| C7-H7a | 27.70 ± 3.0 | 23.22 ± 0.33 | 21.95 ± 2.0 | 27.15 ± 5.0 |
| C8-H8 | -14.89 ± 0.2 | -9.28 ± 1.46 | -10.05 ± 1.0 | -13.45 ± 2.0 |
| C6-C8 | 4.06 ± 0.2 | 2.53 ± 0.37 | 2.74 ± 0.3 | 3.67 ± 2.0 |
| C9-H9 | 7.05 ± 3.0 | 12.78 ± 0.88 | 12.60 ± 1.0 | 6.58 ± 0.05 |
| C6-C9 | -1.92 ± 0.8 | -3.49 ± 0.22 | -3.44 ± 0.3 | -1.79 ± 0.02 |
| C10-H10 | -1.77 ± 0.2 | 9.29 ± 0.3 | 9.38 ± 0.4 | -0.58 ± 0.18 |
| C2-C10 | 0.48 ± 0.06 | -2.53 ± 0.08 | -2.56 ± 0.11 | 0.16 ± 0.05 |
| $ \Delta\nu_0 $ [Hz] | 379 | 346 | 367 | 338 |

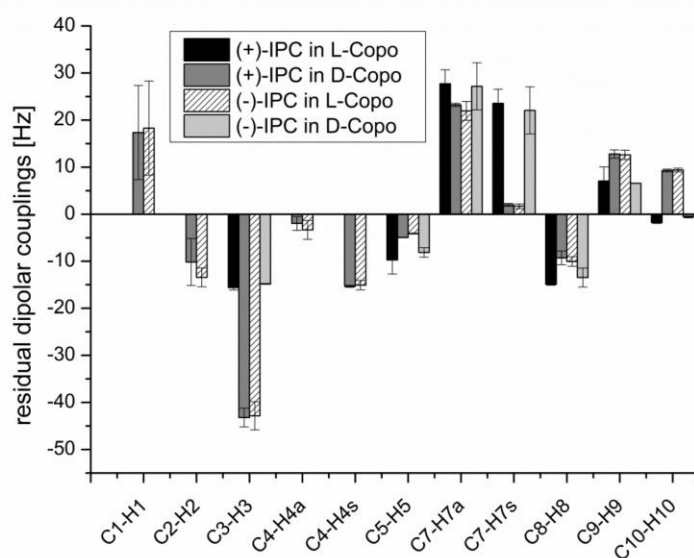
**Figure SI-8:** Bar graph of the unscaled RDCs obtained for IPC at 312K.

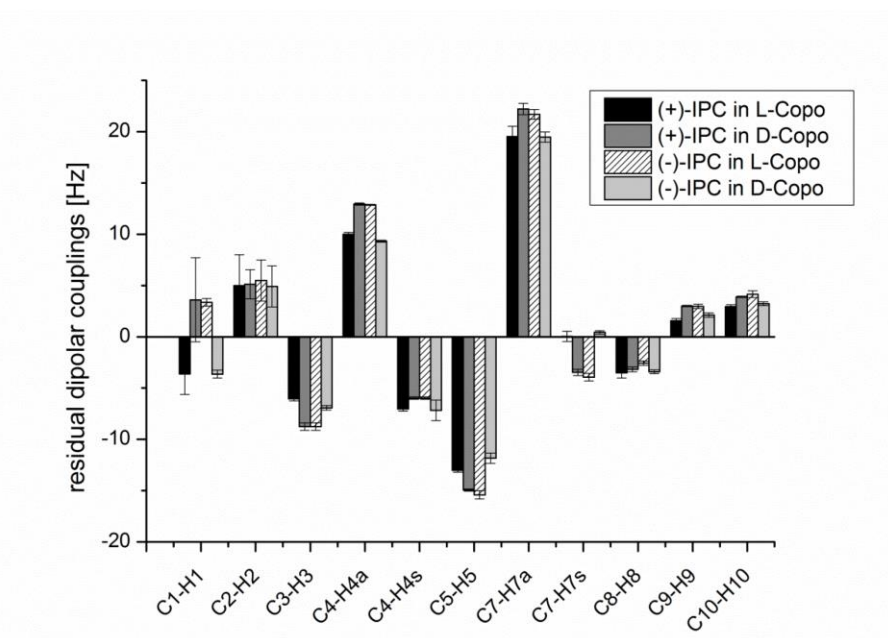
Table SI-12. Unscaled RDCs of IPC in a LLC-phase of 13% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 320 K.

| coupling pair | RDCs of (+)-IPC in L-copo [Hz] | RDCs of (+)-IPC in D-copo [Hz] | RDCs of (-)-IPC in L-copo [Hz] | RDCs of (-)-IPC in D-copo ^[a] [Hz] |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| C1-H1 | n.d. | 11.91 ± 5.23 | 13.21 ± 8.0 | -9.34 ± 5.0 |
| C2-H2 | n.d. | -3.63 ± 0.98 | -4.60 ± 0.43 | -9.04 ± 0.8 |
| C3-H3 | -10.83 ± 0.2 | -25.49 ± 0.35 | -26.40 ± 0.55 | -10.79 ± 0.08 |
| C4-H4s | n.d. | -11.83 ± 0.07 | -11.22 ± 0.18 | -30.70 ± 3.0 |
| C4-H4a | 15.09 ± 1.0 | 4.21 ± 0.15 | 2.75 ± 0.17 | 13.95 ± 0.85 |
| C5-H5 | -9.70 ± 0.5 | -9.18 ± 0.20 | -8.67 ± 0.24 | -9.96 ± 0.13 |
| C7-H7s | 15.57 ± 2.0 | 0.10 ± 0.17 | 0.01 ± 0.22 | 13.57 ± 0.15 |
| C7-H7a | 23.18 ± 1.0 | 22.57 ± 0.41 | 21.45 ± 0.18 | n.d. |
| C8-H8 | -10.06 ± 3.0 | -7.09 ± 0.08 | -7.03 ± 0.24 | n.d. |
| C6-C8 | 2.75 ± 0.8 | 1.94 ± 0.02 | 1.92 ± 0.06 | n.d. |
| C9-H9 | 4.89 ± 0.2 | 8.05 ± 0.2 | 8.51 ± 0.03 | n.d. |
| C6-C9 | -1.34 ± 0.05 | -2.20 ± 0.05 | -2.32 ± 0.01 | n.d. |
| C10-H10 | 0.34 ± 0.2 | 6.93 ± 0.19 | 7.17 ± 0.11 | n.d. |
| C2-C10 | -0.09 ± 0.06 | -1.89 ± 0.05 | -1.96 ± 0.03 | n.d. |
| Δν ₀ [Hz] | 226 | 224 | 256 | 259 |

[a] lock lost during CLIP-HSQC measurement and therefore signals are outside spectral region.

Table SI-13. Unscaled RDCs of IPC in a LLC-phase of 13% (w/w) copolymer in TCE- d_2 obtained at 330 K.

| coupling pair | RDCs of | RDCs of | RDCs of | RDCs of |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | (+)-IPC in L-copo [Hz] | (+)-IPC in D-copo [Hz] | (-)-IPC in L-copo [Hz] | (-)-IPC in D-copo [Hz] |
| C1-H1 | -3.63 ± 2.0 | 3.62 ± 4.10 | 3.36 ± 0.36 | -3.64 ± 0.38 |
| C2-H2 | 4.99 ± 3.0 | 5.13 ± 1.43 | 5.50 ± 2.0 | 4.91 ± 2.0 |
| C3-H3 | -6.04 ± 0.2 | -8.75 ± 0.36 | -8.75 ± 0.36 | -6.93 ± 0.22 |
| C4-H4s | -7.04 ± 0.2 | -5.98 ± 0.12 | -5.98 ± 0.12 | -7.19 ± 1.0 |
| C4-H4a | 9.99 ± 0.2 | 12.94 ± 0.1 | 12.87 ± 0.05 | 9.33 ± 0.09 |
| C5-H5 | -13.01 ± 0.2 | -14.94 ± 0.11 | -15.40 ± 0.41 | -11.83 ± 0.5 |
| C7-H7s | 0.05 ± 0.5 | -3.47 ± 0.3 | -3.93 ± 0.37 | 0.44 ± 0.17 |
| C7-H7a | 19.54 ± 1.0 | 22.21 ± 0.56 | 21.69 ± 0.47 | 19.47 ± 0.5 |
| C8-H8 | -3.53 ± 0.5 | -3.47 ± 0.30 | -2.57 ± 0.22 | -3.40 ± 0.18 |
| C6-C8 | 0.96 ± 0.2 | 0.87 ± 0.24 | 0.70 ± 0.07 | 0.93 ± 0.05 |
| C9-H9 | 1.59 ± 0.2 | 3.01 ± 0.06 | 2.97 ± 0.02 | 2.12 ± 0.21 |
| C6-C9 | -0.43 ± 0.05 | -0.82 ± 0.02 | -0.81 ± 0.02 | -0.58 ± 0.05 |
| C10-H10 | 2.94 ± 0.2 | 3.90 ± 0.06 | 4.16 ± 0.33 | 3.24 ± 0.19 |
| C2-C10 | -0.80 ± 0.06 | -1.07 ± 0.02 | -1.14 ± 0.09 | -0.88 ± 0.05 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 46 | 35 | 44 | 35 |

**Figure SI-9:** Bar graph of the unscaled RDCs obtained for IPC at 330K.

4. Calculation of orientational properties

Based on the determined RDCs, the orientational information is obtained by the program RDC@hotFCHT.^[8-10] For this, structural models for (-)-IPC and (-)- β -pinene have been used as previously reported.^[11-12] (-)-perillic acid, (-)-camphor, (-)-camphorsultam and (-)-carvon structural models from literature^[13-14] have been used. Based on these structural models a cosine matrix is set up and together with the experimental RDCs the order tensor is calculated. How well this system of equations is determined can be defined by the condition number. Theoretical RDCs calculated from the orientation tensor are correlated to the experimental RDCs to validate the structural proposal. The quality of these fits is given by the RMSD (root mean square deviation), the quality factor Q (as defined by e.g. Cornilescu)^[15], Q-Da (as given per default by PALES)^[16] and q-Baltzar (as defined by e.g. Stevensson)^[9], being as small as possible. To investigate orientational properties of the alignment medium the program RDC@hotFCHT derives parameters from the tensor components to characterize the tensor magnitude and anisotropy (D_a and D_r). The relative orientation of the tensor is expressed by Euler angles^[11] α , β - and γ . In addition to these parameters, the difference between two tensor orientations as well as enantiodifferentiation is quantified by the generalized angle β (5D-angle)^[17-18]. All orientation tensors were calculated without error weighting of RDCs (RDCNoErrorWeightInSVD=1) according to their experimental uncertainties. The difference between orientation tensors determined with and without weighting is within the error range (5D-angle $\beta \sim 2^\circ$) and therefore insignificant.

4.1 Discussion on the range of values of the 5D angle β

As proposed by Sass et al.,^[17] the cosine of the generalized angle β between two order tensors A and B is defined as the inner product of the two tensors, normalized by their respective 2-norms – in complete analogy to the cosine of an angle describing the scalar product of two vectors. As an order tensor is defined as a traceless rank 2 tensor, it is fully characterized by five parameters, and the angle often called a “5D angle”.

$$\cos \beta = \frac{\langle A|B \rangle}{\|A\| \|B\|} = \frac{\sum_{i,j} A_{ij} B_{ij}}{\sqrt{\sum_{i,j} A_{ij}^2} \sqrt{\sum_{i,j} B_{ij}^2}}$$

While the physical meaning of the tensor is the same in any coordinate frame, the shape and orientation of the tensor (i.e. the parameters used to express the tensor) very much depend on the choice of coordinate frame. Usually, any arbitrary molecule fixed frame may be chosen, as the particular values of the tensor parameters are of no consequence for example in RDC-based structure determination protocols. However, when discussing changes in the alignment of a particular analyte, care should be taken to only compare tensor parameters determined from the same coordinate frame.

This condition is usually achieved by always using the same set of coordinates in the fitting routine used to calculate the order tensors. One case where this condition is challenged is the description of enantiodifferentiation. Expressing the coordinates of two enantiomeric forms of any analyte in the same frame, automatically results in two different (mirrored) sets of coordinates. For example we might choose to mirror the coordinates of (-)-IPC along the z-axis of the molecular frame to define the coordinates for the (+)-IPC enantiomer. When using the same set of RDCs now, calculating the tensor parameters would now give the exact same absolute values for both enantiomers, but the xz, yz, zy and zx parameters would have the opposite sign. As noted above, this is only due to the choice of molecular frame – all derived parameters (D_a , D_r , Euler angles, quality factors etc.) are not affected by this. If we would now calculate the inner product of these two tensors, the terms with the opposing signs do not cancel, and normalization results in a generalized scalar product different than 1 – i.e. the two tensors seem to have different orientations in 5D, even though we used the same set of RDCs and no enantiodifferentiation is observed experimentally. An example calculation with arbitrarily chosen parameters is given below.

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0.2 & 0.3 \\ 0.2 & 0.5 & 0.4 \\ 0.3 & 0.4 & -1.5 \end{pmatrix} \quad \text{ent}_A = \begin{pmatrix} 1 & 0.2 & -0.3 \\ 0.2 & 0.5 & -0.4 \\ -0.3 & -0.4 & -1.5 \end{pmatrix}$$

$$\cos \beta = \frac{3.08}{2.02 * 2.02} = 0.755$$

We and others^[11, 18-19] have therefore employed a slightly modified approach when using the generalized angle β to quantify enantiodifferentiation: based on the enantio- and diastereomorphous interactions of a chiral analyte with a chiral alignment medium (see Figure 1 of the manuscript), the differentiation experienced by the two enantiomeric forms of the analyte in one chiral form of the medium is by definition enantiomorphous to the differentiation of a single form of the analyte with the two enantiomeric forms of the medium. As such, we may use only a single set of coordinates for e.g. (-)-IPC in the fitting procedure with a set of RDCs determined in the right-handed form of the copolymer to calculate the order tensor for this state, and use the exact same structure model in the same coordinate frame, but now with the experimental RDCs determined in the left-handed form of the copolymer to calculate the corresponding order tensor for that state. The two tensors are thus expressed in the same coordinate frame, and we may calculate

the generalized angle β as described above. By definition, this value has to be identical to the initially sought after one for the enantiomorphous case described above.

The symmetry and periodicity properties of the cosine function determine the physical interpretation of this difference in 5D tensor orientation in these cases. First, the values of $\cos \beta = \cos -\beta$ are identical, which is why usually only positive values between 0 and 180° are reported. Second, while the tensor parameters themselves are well defined in the chosen molecule fixed frame, the orientation of said frame is arbitrary, e.g. any of the four possible right-handed permutations should give the same tensor orientation. This is easily achieved by requiring $\cos \beta$ to hold the same physical meaning in terms of differentiation of the order tensor, as its counterpart $-\cos \beta = \cos (\pi - \beta)$. This is equivalent to reporting the absolute value of the generalized cosine (i.e. $|\cos \beta|$) and restricts the differentiation to β values between 0 and 90°.

As described in the main manuscript, this limited range of β is commonly chosen to quantitatively describe the differences of the order tensors in the cases of enantiodifferentiation. However, limiting the range is not necessary when describing general differences of diastereomorphous states, where no special restrictions on the choice of coordinate frame apply. In the latter cases, we propose to use the full range of β between 0 and 180° should be used.

4.2 Orientational properties of β -pinene

Due to signal overlap of the diastereotopic protons H4a and H4s, $^1D_{CH}$ couplings cannot be extracted at all temperatures. Therefore all order tensors are determined without these two $^1D_{CH}$ couplings.

Table SI-14. Summary of orientational properties of (+)- and (-)- β -pinene in LLC phases L-copo and D-copo in TCE- d_2 at 300 K.

| | (+)- β -pinene in L-copo | (+)- β -pinene in D-copo | (-)- β -pinene in L-copo | (-)- β -pinene in D-copo |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| wt-% | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| T [K] | 300 | 300 | 300 | 300 |
| # of RDCs | 10 | 10 | 10 | 10 |
| RMSD [Hz] | 0.230 | 0.198 | 0.210 | 0.135 |
| Q-factor | 0.049 | 0.044 | 0.046 | 0.032 |
| Q-Da | 0.0013 | 0.0099 | 0.0104 | 0.0080 |
| q-Baltzar | 0.037 | 0.046 | 0.039 | 0.028 |
| Euler α | 29.9 | 86.3 | 87.2 | 32.3 |
| Euler β | 102.4 | 110.4 | 110.3 | 109.0 |
| Euler γ | 165.5 | 148.7 | 148.7 | 165.9 |
| D_a [10^{-4}] | -2.95 | -3.23 | -3.25 | -2.72 |
| D_r [10^{-4}] | -1.58 | -1.37 | -1.39 | -1.48 |
| condition # | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 225 | 214 | 220 | 213 |

Table SI-15. Summary of orientational properties of (+)- and (-)- β -pinene in LLC phases L-copo and D-copo in TCE- d_2 (unscaled samples) at 312 K.

| | (+)- β -pinene in L-copo | (+)- β -pinene in D-copo | (-)- β -pinene in L-copo | (-)- β -pinene in D-copo |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| wt-% | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| T [K] | 312 | 312 | 312 | 312 |
| # of RDCs | 10 | 10 | 10 | 10 |
| RMSD [Hz] | 0.215 | 0.372 | 0.319 | 0.227 |
| Q-factor | 0.024 | 0.046 | 0.039 | 0.028 |
| Q-Da | 0.0055 | 0.0105 | 0.0089 | 0.0067 |
| q-Baltzar | 0.027 | 0.033 | 0.039 | 0.007 |
| Euler α | 35.5 | 91.0 | 90.7 | 34.5 |
| Euler β | 105.3 | 108.4 | 108.7 | 103.1 |
| Euler γ | 164.0 | 147.2 | 147.5 | 162.7 |
| D_a [10^{-4}] | 6.31 | 5.74 | 5.83 | 5.49 |
| D_r [10^{-4}] | 3.15 | 2.03 | 2.15 | 2.25 |
| condition # | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 431 | 400 | 418 | 404 |

Table SI-16. Summary of orientational properties of (+)- and (-)- β -pinene in LLC phases L-copo and D-copo in TCE- d_2 (unscaled samples) at 320 K.

| | (+)- β -pinene in L-copo | (+)- β -pinene in D-copo | (-)- β -pinene in L-copo | (-)- β -pinene in D-copo |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| wt-% | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| T [K] | 321 | 320 | 320 | 320 |
| # of RDCs | 10 | 10 | 10 | 10 |
| RMSD [Hz] | 0.291 | 0.336 | 0.361 | 0.263 |
| Q-factor | 0.035 | 0.039 | 0.042 | 0.035 |
| Q-Da | 0.0088 | 0.0094 | 0.0101 | 0.0088 |
| q-Baltzar | 0.040 | 0.033 | 0.033 | 0.077 |
| Euler α | 44.1 | 101.1 | 100.4 | 38.4 |
| Euler β | 98.1 | 105.6 | 105.8 | 97.9 |
| Euler γ | 155.0 | 146.6 | 146.1 | 155.9 |
| D_a [10^{-4}] | 5.45 | 5.83 | 5.84 | 4.89 |
| D_r [10^{-4}] | 0.55 | 1.50 | 1.61 | 2.03 |
| condition # | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 231 | 249 | 288 | 259 |

Table SI-17. Summary of orientational properties of (+)- and (-)- β -pinene in LLC phases L-copo and D-copo in TCE- d_2 (unscaled samples) at 330 K.

| | (+)- β - pinene in L-copo | (+)- β - pinene in D-copo | (-)- β - pinene in L-copo | (-)- β - pinene in D-copo | (+)- β - pinene in L-copo ^[a] | (+)- β - pinene in D-copo ^[a] | (-)- β - pinene in D-copo ^[a] |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|
| wt-% | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| T [K] | 330 | 330 | 330 | 330 | 330 | 330 | 330 |
| # of RDCs | 10 | 10 | 10 | 10 | 12 | 12 | 12 |
| RMSD [Hz] | 0.413 | 0.407 | 0.530 | 0.408 | 0.417 | 0.424 | 0.393 |
| Q-factor | 0.051 | 0.041 | 0.044 | 0.057 | 0.049 | 0.042 | 0.052 |
| Q-Da | 0.0125 | 0.0107 | 0.0114 | 0.0138 | 0.0127 | 0.0111 | 0.013 |
| q-Baltzar | 0.048 | 0.033 | 0.035 | 0.070 | 0.042 | 0.043 | 0.066 |
| Euler α | 110.0 | 124.3 | 121.0 | 110.2 | 107.9 | 122.8 | 106.6 |
| Euler β | 96.7 | 101.8 | 102.3 | 96.3 | 97.1 | 102.4 | 96.9 |
| 0.Euler γ | 148.5 | 146.2 | 146.1 | 148.0 | 148.8 | 146.8 | 148.4 |
| D_a [10^{-4}] | 5.41 | 6.22 | 7.61 | 4.81 | 5.38 | 6.25 | 4.82 |
| D_r [10^{-4}] | 1.33 | 1.75 | 1.78 | 1.26 | 1.19 | 1.47 | 1.12 |
| condition # | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 46 | 35 | 44 | 35 | 46 | 35 | 35 |

[a] calculation of order tensors include RDCs of 4a and 4s.

This table shows that tensors are well defined even without protons H4a and H4s, since orientation does not change significantly.

4.3 Orientational properties of IPC

Table SI-18. Summary of orientational properties of (+)- and (-)-IPC in LLC phases of L-copo and D-copo in TCE-*d*₂ with 13% w/w at 300 K (unscaled samples).

| | (+)-IPC in L-copo | (+)-IPC in D-copo | (-)-IPC in L-copo | (-)-IPC in D-copo | (+)-IPC in D-copo | (-)-IPC in L-copo |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| wt-% | 13.3 | 13.0 | 13.1 | 13.1 | 13.0 | 13.1 |
| T [K] | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 |
| # of RDCs | 10 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 |
| RMSD [Hz] | 0.193 | 0.509 | 0.522 | 0.342 | 0.486 | 0.641 |
| Q-factor | 0.0110 | 0.0460 | 0.0527 | 0.0255 | 0.0460 | 0.064 |
| Q-Da | 0.0039 | 0.0134 | 0.0147 | 0.0075 | 0.0128 | 0.0176 |
| q-Baltzar | 0.0201 | 0.0571 | 0.0797 | 0.0107 | 0.0535 | 0.121 |
| Euler α | 57.2 | 156.1 | 153.2 | 60.4 | 156.1 | 155.4 |
| Euler β | 15.9 | 115.0 | 115.2 | 15.2 | 114.9 | 114.6 |
| Euler γ | 173.6 | 49.6 | 49.0 | 172.4 | 49.6 | 49.7 |
| D _a [10 ⁻⁴] | -8.05 | -6.07 | -5.70 | -7.35 | -6.07 | -5.85 |
| D _r [10 ⁻⁴] | -2.91 | -3.32 | -2.77 | -3.08 | -3.34 | -2.96 |
| condition # | 2.3 | 2.3 | 2.6 | 2.3 | 1.9 | 1.9 |
| $\Delta\nu_Q$ [Hz] | 197 | 184 | 189 | 180 | 184 | 189 |

This table shows that tensors are well defined even without protons H7a (coupling could not be extracted), since orientation does not change significantly.

Table SI-19. Summary of orientational properties of (+)- and (-)-IPC in LLC phases of L-copo and D-copo in TCE- d_2 with 13% w/w at 312 K (unscaled samples).

| | (+)-IPC in L-copo | (+)-IPC in D-copo | (-)-IPC in L-copo | (-)-IPC in D-copo | (+)-IPC in D-copo | (-)-IPC in L-copo |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| wt-% | 13.3 | 13.0 | 13.1 | 13.1 | 13.0 | 13.1 |
| T [K] | 312 | 312 | 312 | 312 | 312 | 312 |
| # of RDCs | 7 | 7 | 7 | 7 | 11 | 11 |
| RMSD [Hz] | 0.071 | 0.246 | 0.173 | 0.0843 | 0.7985 | 0.1209 |
| Q-factor | 0.0046 | 0.0131 | 0.0094 | 0.0057 | 0.0475 | 0.0718 |
| Q-Da | 0.0009 | 0.0040 | 0.0029 | 0.0013 | 0.0132 | 0.0201 |
| q-Baltzar | 0.0059 | 0.0065 | 0.0103 | 0.0682 | 0.0633 | 0.0650 |
| Euler α | 79.1 | 158.8 | 158.9 | 78.2 | 159.3 | 157.1 |
| Euler β | 14.9 | 114.0 | 113.2 | 13.0 | 112.9 | 113.8 |
| Euler γ | 156.5 | 50.9 | 50.8 | 154.6 | 51.1 | 50.0 |
| D _a [10^{-4}] | 12.0 | 9.7 | 9.7 | 10.7 | 9.7 | 9.6 |
| D _r [10^{-4}] | 6.1 | 6.4 | 6.0 | 6.2 | 6.2 | 6.0 |
| condition # | 18.2 | 18.2 | 18.2 | 18.2 | 1.9 | 1.9 |
| $ \Delta\nu_O $ [Hz] | 379 | 346 | 367 | 338 | 346 | 367 |

This table shows that tensors are well defined even without protons H4a/H4s and H1/H2 (coupling could not be extracted for (+)-IPC in L-copo and (-)-IPC in D-copo), since orientation does not change significantly.

Table SI-20. Summary of orientational properties of (+)- and (-)-IPC in LLC phases of L-copo and D-copo in TCE-*d*₂ with 13% w/w at 320 K (unscaled samples).

| | (+)-IPC in L-copo | (+)-IPC in D-copo | (-)-IPC in L-copo | (-)-IPC in D-copo | (+)-IPC in D-copo | (-)-IPC in L-copo |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| wt-% | 13.3 | 13.0 | 13.1 | 13.1 | 13.0 | 13.1 |
| T [K] | 320 | 320 | 320 | 320 | 320 | 320 |
| # of RDCs | 8 | 8 | 8 | 7 | 11 | 11 |
| RMSD [Hz] | 0.079 | 0.0572 | 0.0517 | 0.3104 | 0.6865 | 0.7086 |
| Q-factor | 0.0064 | 0.0045 | 0.0041 | 0.0199 | 0.0575 | 0.0590 |
| Q-Da | 0.0016 | 0.0013 | 0.0012 | 0.0067 | 0.0152 | 0.0158 |
| q-Baltzar | 0.0140 | 0.0162 | 0.0085 | 0.0211 | 0.0485 | 0.0644 |
| Euler α | 91.0 | 19.6 | 18.8 | 90.5 | 20.4 | 20.4 |
| Euler β | 102.9 | 104.6 | 105.7 | 103.9 | 108.6 | 109.9 |
| Euler γ | 146.4 | 152.2 | 151.8 | 147.7 | 153.6 | 153.3 |
| D _a [10 ⁻⁴] | -7.8 | -7.2 | -7.1 | -7.4 | -7.3 | -7.22 |
| D _r [10 ⁻⁴] | -5.2 | -3.2 | -3.6 | -4.7 | -3.4 | -3.7 |
| condition # | 2.7 | 2.7 | 2.7 | 22.8 | 1.9 | 1.9 |
| \Delta\nu ₀ [Hz] | 226 | 224 | 256 | 259 | 224 | 256 |

This table shows that tensors are well defined even without couplings C6-C8, C6-C9, C2-C10, since orientation does not change significantly. For sample (-)-IPC in D-copo these couplings could not be extracted since they were out of spectral width.

Table SI-21. Summary of orientational properties of (+)- and (-)-IPC in LLC phases of L-copo and D-copo in TCE- d_2 with 13% w/w at 330 K (unscaled samples).

| | (+)-IPC in L-copo | (+)-IPC in D-copo | (-)-IPC in L-copo | (-)-IPC in D-copo |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| wt-% | 13.3 | 13.0 | 13.1 | 13.1 |
| T [K] | 330 | 330 | 330 | 330 |
| # of RDCs | 11 | 11 | 11 | 11 |
| RMSD [Hz] | 0.4938 | 0.5649 | 0.3718 | 0.4269 |
| Q-factor | 0.0059 | 0.0578 | 0.0382 | 0.0519 |
| Q-Da | 0.0017 | 0.0169 | 0.0112 | 0.0147 |
| q-Baltzar | 0.0436 | 0.0438 | 0.0169 | 0.0282 |
| Euler α | 141.0 | 169.7 | 169.6 | 142.6 |
| Euler β | 96.7 | 101.7 | 101.5 | 96.4 |
| Euler γ | 159.2 | 163.5 | 163.8 | 157.7 |
| D_a [10^{-4}] | -4.7 | -5.4 | -5.4 | -4.7 |
| D_r [10^{-4}] | -0.9 | -1.6 | -1.6 | -0.9 |
| condition # | 2.7 | 2.7 | 2.7 | 2.7 |
| $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | 226 | 224 | 256 | 259 |

5. Enantiodifferentiating properties of the copolymer

In order to quantify the orientational differences, we determined β -angles, describing the collinearity of a pair of order tensors in complete analogy to the normalized scalar product of two tensors. For the intra-temperature comparison all β -angles for β -pinene are shown in Table SI-22 and for IPC in Table SI-23.

Table SI-22. Summary of the enantiodifferentiation of (+)- and (-)- β -pinene in LLC phases L-copo and D-copo in TCE- d_2 with 15% w/w at different temperatures.

| analyte/copolymer | | β -angle @ 300 K | β -angle @ 312 K | β -angle @ 320 K | β -angle @ 330 K |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| enantiomorphous | (+)- β -pinene in L-copo | 1.22 | 1.2 | 2.5 | 1.5 |
| | (-)- β -pinene in D-copo | | | | |
| enantiomorphous | (-)- β -pinene in L-copo | 0.99 | 3.9 | 2.3 | 2.9 |
| | (+)- β -pinene in D-copo | | | | |
| diastereomorphous | (-)- β -pinene in L-copo | 49.7 | 44.7 | 25.1 | 11.9 |
| | (-)- β -pinene in D-copo | | | | |
| diastereomorphous | (-)- β -pinene in L-copo | 49.6 | 44.5 | 24.6 | 11.3 |
| | (+)- β -pinene in L-copo | | | | |
| diastereomorphous | (+)- β -pinene in L-copo | 49.4 | 44.0 | 27.0 | 11.4 |
| | (+)- β -pinene in D-copo | | | | |
| diastereomorphous | (+)- β -pinene in D-copo | 49.8 | 43.7 | 27.9 | 11.7 |
| | (-)- β -pinene in D-copo | | | | |

Table SI-23. Summary of the enantiodifferentiation of (+)- and (-)-IPC in LLC phases L-copo and D-copo in TCE- d_2 with 13% w/w at different temperatures.

| analyte/copolymer | | β -angle @ 300 K | β -angle @ 312 K | β -angle @ 320 K | β -angle @ 330 K |
|-------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| enantiomorphous | (+)-IPC in L-copo | 3.11 | 5.2 | n.d. | 3.4 |
| | (-)-IPC in D-copo | | | | |
| enantiomorphous | (-)-IPC in L-copo | 1.97 | 2.0 | 3.4 | 0.8 |
| | (+)-IPC in D-copo | | | | |
| diastereomorphous | (-)-IPC in L-copo | 64.8 | 59.4 | n.d. | 18.5 |
| | (-)-IPC in D-copo | | | | |
| diastereomorphous | (-)-IPC in L-copo | 66.5 | 60.8 | 52.0 | 17.2 |
| | (+)-IPC in L-copo | | | | |
| diastereomorphous | (+)-IPC in L-copo | 64.8 | 59.0 | 49.2 | 16.9 |
| | (+)-IPC in D-copo | | | | |
| diastereomorphous | (+)-IPC in D-copo | 63.6 | 57.6 | n.d. | 18.1 |
| | (-)-IPC in D-copo | | | | |

For the inter-temperature comparison comparing order tensors before (300 K) and after helix reversal all β -angles (full range) for β -pinene are shown in Figure SI-10, Figure SI-11 and Figure SI-12 and for IPC in Figure SI-13 and Figure SI-14. These numbers give the reader an idea about the difference between the order tensors of the diastereomeric media.

| | (-)- β -pinene_L-copo_312 K | (+)- β -pinene_L-copo_312 K | (-)- β -pinene_D-copo_312 K | (+)- β -pinene_D-copo_312 K |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| (+)- β -pinene_L-copo_300 K | 129.8 | 172.2 | 172.5 | 130.0 |
| (+)- β -pinene_D-copo_300 K | 174.6 | 135.9 | 136.4 | 173.7 |
| (-)- β -pinene_L-copo_300 K | 175.0 | 135.5 | 136.1 | 174.1 |
| (-)- β -pinene_D-copo_300 K | 130.1 | 173.2 | 172.9 | 130.3 |

Figure SI-10: β -angles for β -pinene in the inter-temperature comparison of order tensors obtained at 300 K and order tensors obtained at 312 K.

As mentioned above, in the intra-temperature comparison we used the enclosed angle β (limited range) to describe the difference between two order tensors. However, for the inter-temperature comparison this β -angle is no longer suitable to describe the differentiation. This becomes evident regarding the plot of eigenvectors of the respective order tensors on a unit sphere (Figure SI-11). For this reason we use the full range of the angle β (see SI section 4.1).

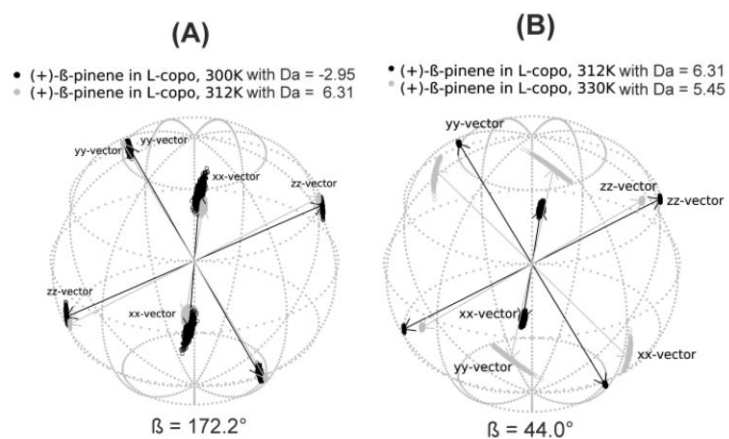


Figure SI-11. Illustration of orientational differences by plots of the eigenvectors of the respective order tensors. The arrows resemble to their best fitting in SVD-solution and the distribution correlates with the uncertainties of experimental RDCs as estimated by Monte-Carlo-bootstrapping.^[20]

| | (-)- β -pinene_L-copo_320 K | (+)- β -pinene_L-copo_320 K | (-)- β -pinene_D-copo_320 K | (+)- β -pinene_D-copo_320 K |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| (+)- β -pinene_L-copo_300 K | 129.4 | 152.6 | 155.1 | 131.4 |
| (+)- β -pinene_D-copo_300 K | 163.6 | 147.5 | 145.6 | 165.0 |
| (-)- β -pinene_L-copo_300 K | 164.0 | 147.4 | 145.6 | 164.0 |
| (-)- β -pinene_D-copo_300 K | 129.3 | 152.2 | 154.6 | 131.3 |

Figure SI-12: β -angles for β -pinene in the inter-temperature comparison of order tensors obtained at 300 K and order tensors obtained at 320 K.

| | (-)- β -pinene_L-copo_330 K | (+)- β -pinene_L-copo_330 K | (-)- β -pinene_D-copo_330 K | (+)- β -pinene_D-copo_330 K |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| (+)- β -pinene_L-copo_300 K | 130.7 | 133.4 | 132.3 | 129.6 |
| (+)- β -pinene_D-copo_300 K | 154.8 | 149.7 | 149.1 | 152.5 |
| (-)- β -pinene_L-copo_300 K | 154.1 | 150.0 | 149.4 | 152.9 |
| (-)- β -pinene_D-copo_300 K | 130.5 | 133.1 | 132.0 | 129.1 |

Figure SI-13: β -angles for β -pinene in the inter-temperature comparison of order tensors obtained at 300 K and order tensors obtained at 330 K.

| | (-)-IPC_L-copo_312 K | (+)-IPC_L-copo_312 K | (-)-IPC_D-copo_312 K | (+)-IPC_D-copo_312 K |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| (+)-IPC_L-copo_300 K | 116.0 | 171.1 | 170.3 | 116.5 |
| (+)-IPC_D-copo_300 K | 176.9 | 120.5 | 122.9 | 174.8 |
| (-)-IPC_L-copo_300 K | 175.1 | 119.4 | 121.8 | 173.3 |
| (-)-IPC_D-copo_300 K | 117.8 | 174.0 | 172.4 | 118.4 |

Figure SI-14: β -angles for IPC in the inter-temperature comparison of order tensors obtained at 300 K and order tensors obtained at 312 K.

| | (-)IPC_L-copo_320 K | (+)IPC_L-copo_320 K | (-)IPC_D-copo_320 K | (+)IPC_D-copo_320 K |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| (+)-IPC_L-copo_300 K | 117.7 | 163.1 | 162.6 | 119.5 |
| (+)-IPC_D-copo_300 K | 165.5 | 120.7 | 122.3 | 163.2 |
| (-)-IPC_L-copo_300 K | 164.2 | 118.8 | 120.4 | 161.7 |
| (-)-IPC_D-copo_300 K | 120.0 | 166.1 | 165.5 | 121.9 |

Figure SI-15: β -angles for IPC in the inter-temperature comparison of order tensors obtained at 300 K and order tensors obtained at 320 K.

| | (-)IPC_L-copo_330 K | (+)IPC_L-copo_330 K | (-)IPC_D-copo_330 K | (+)IPC_D-copo_330 K |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| (+)-IPC_L-copo_300 K | 116.9 | 126.6 | 127.3 | 117.4 |
| (+)-IPC_D-copo_300 K | 132.8 | 128.1 | 130.4 | 133.1 |
| (-)-IPC_L-copo_300 K | 130.3 | 124.8 | 127.0 | 130.6 |
| (-)-IPC_D-copo_300 K | 119.6 | 129.7 | 130.4 | 120.1 |

Figure SI-16: β -angles for IPC in the inter-temperature comparison of order tensors obtained at 300 K and order tensors obtained at 330 K.

These angles show the media before and after the helix reversal are diastereomeric since in all cases a non-zero number is obtained.

Furthermore we compared order tensors in an inter-temperature comparison after the helix reversal. All β -angles obtained for β -pinene are shown in Table SI-24 and for IPC in Table SI-25

Table SI-24. β -angles obtained for β -pinene in the inter-temperature comparison after helix reversal

| | 312 K_vs_320 K | 312 K_vs_330 K | 320 K_vs_330 K |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| (+)- β -pinene in L-copo | 25.0° | 44.0° | 19.3° |
| (+)- β -pinene in D-copo | 8.8° | 21.2° | 12.6° |
| (-)- β - pinene in L-copo | 11.0° | 20.0° | 9.3° |
| (-)- β - pinene in D-copo | 19.6° | 42.2° | 22.9° |

Table SI-25. β -angles obtained for IPC in the inter-temperature comparison after helix reversal

| | 312 K_vs_320 K | 312 K_vs_330 K | 320 K_vs_330 K |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| (+)-IPC in L-copo | 8.3° | 45.2° | 37.9° |
| (+)-IPC in D-copo | 12.6° | 42.1° | 29.6° |
| (-)-IPC in L-copo | 12.0° | 44.5° | 32.6° |
| (-)-IPC in D-copo | 7.4° | 42.7° | 36.6° |

6. Helix reversal and zero crossing

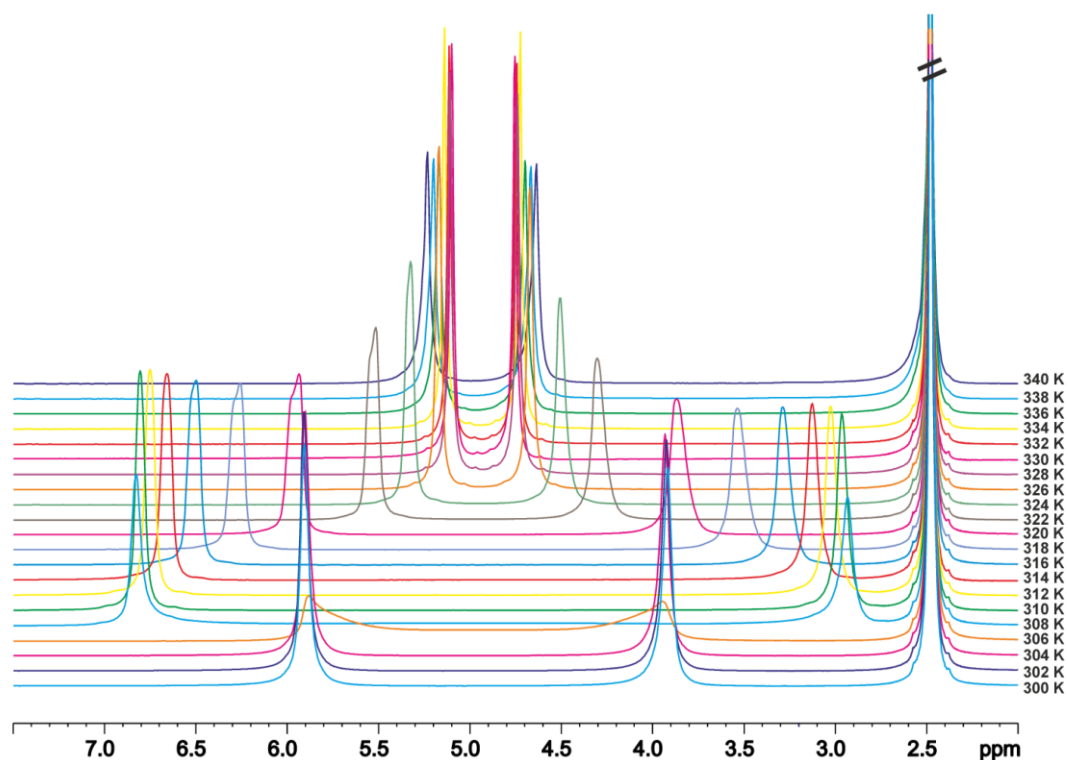


Figure SI-17. Quadrupolar splittings in the ^2H -spectrum of D-copo between 300 K and 340 K with significant change between 306 K and 308 K which is due to the helix reversal.

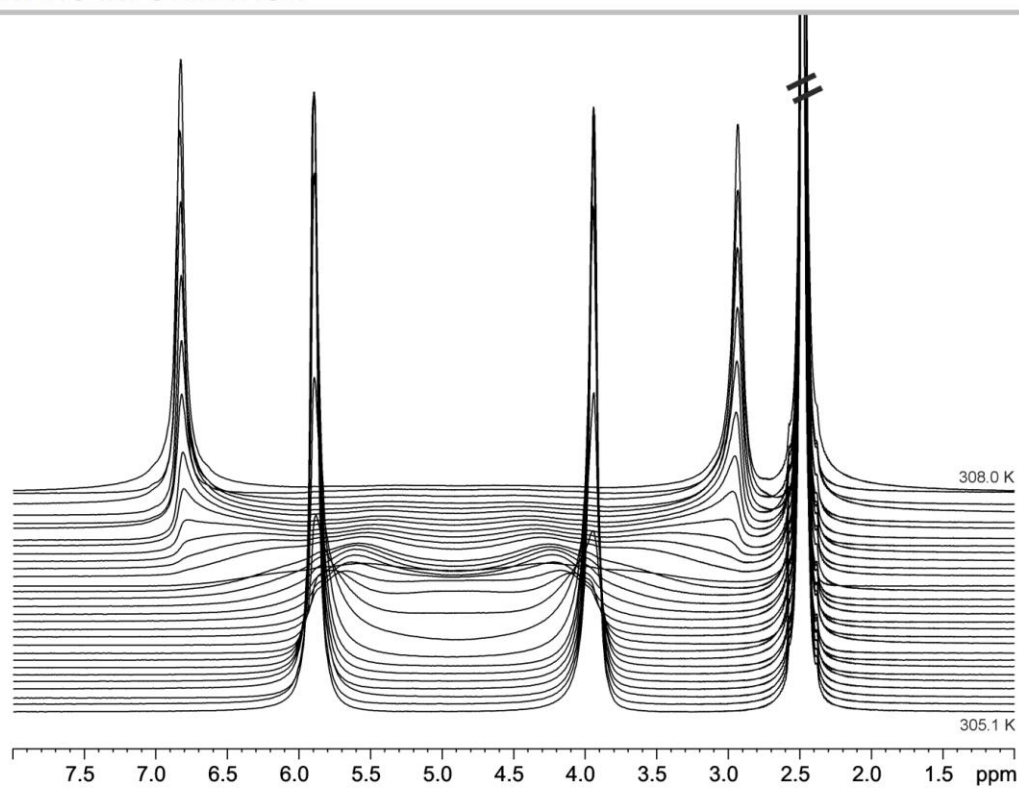


Figure SI-18. Quadrupolar splittings in the ^2H -spectrum of D-copo between 305.1 K and 308.0 K showing the helix reversal with both quadrupolar splittings (from 306.8 K - 307.8 K) of the M- and P-helix at the same time.

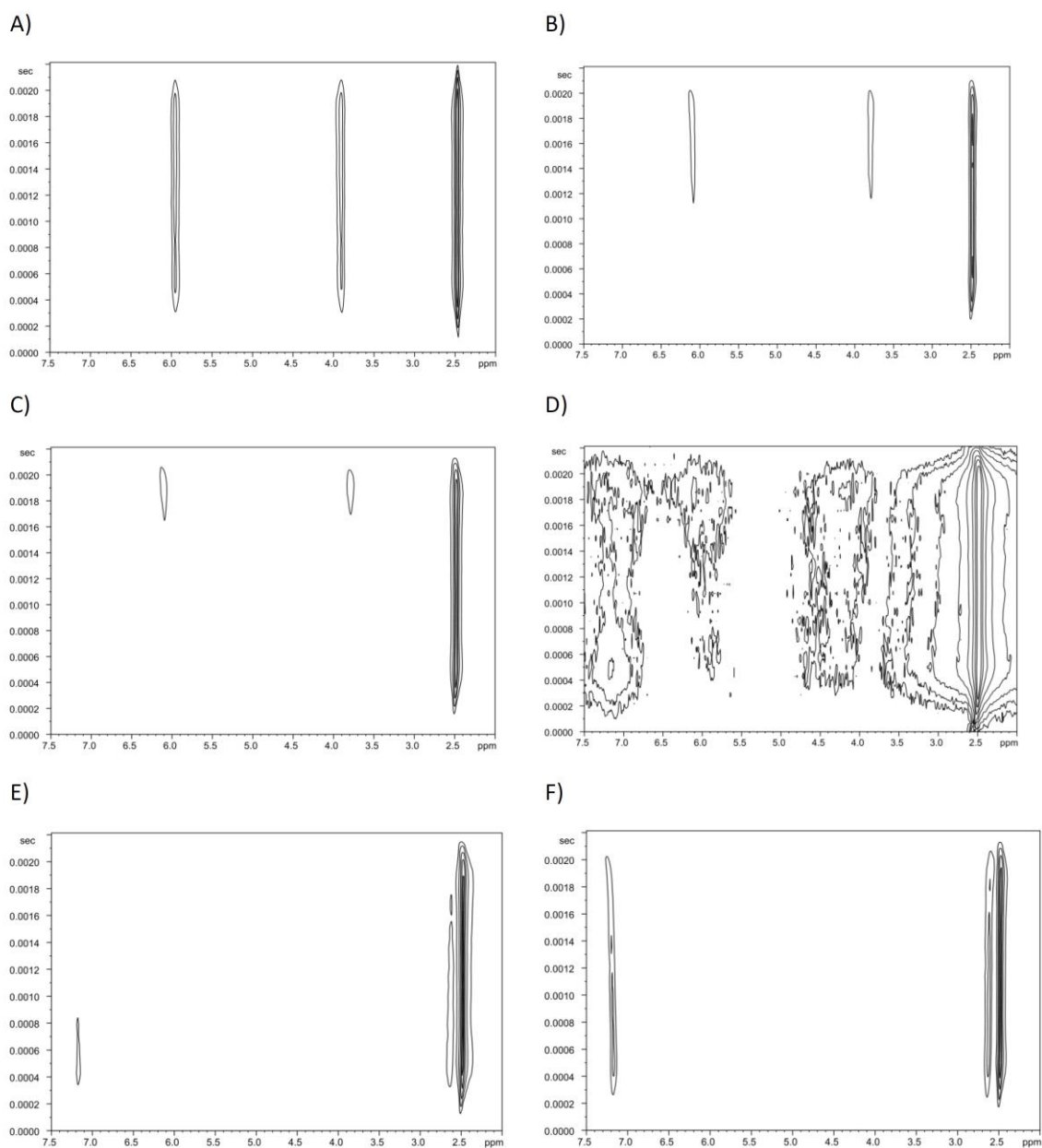


Figure SI-19. Quadrupolar splittings in the ^2H -image of $(-)\text{-}\beta\text{-pinene}$ in L-copo at 300 K (A). Then the helix reversal starts and the quadrupolar splitting of the P-helix starts to disappear (B and C). Then there is the zero crossing with equal portions of P- and M-helix and just zooming into the spectrum both quadrupolar splittings of P- and M-helix can be seen (D). Finally the quadrupolar splitting of the M-helix appears (E) until only the full quadrupolar splitting for the M-helix can be seen (F). These images also show the sensitivity of the helix reversal towards temperature changes since the changes start from the bottom of the NMR-tube, where the tempered gas enters the probe.

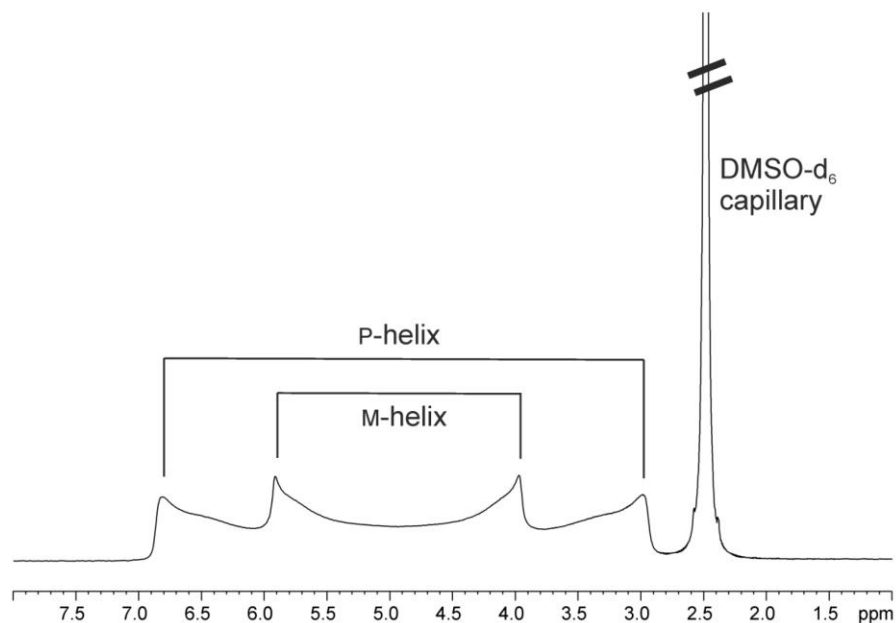


Figure SI-20. Quadrupolar splittings in the ^2H -spectrum of (+)- β -pinene in D-copo at the zero crossing with equal portions of P- and M-helix with a powder pattern like spectrum.

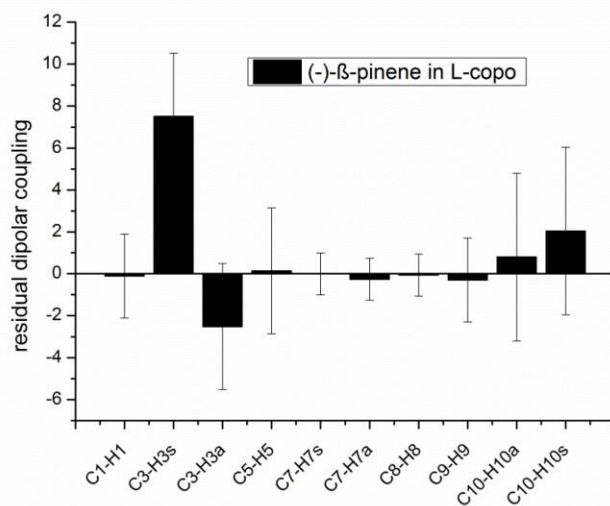


Figure SI-21. (-)- β -pinene in L-copo at the zero crossing with RDCs around zero (within error range). The total coupling 1T equals the isotropic scalar coupling 1J , thus 0 is approximately 0.

7. Compatibility with various analytes

To examine the copolymer's compatibility with various functional groups, we scrutinized RDC data of (-)-carvon, (-)-camphor, (-)-camphorsultam and (-)-perillic acid. The results are summarized in the following tables and figures. In cases of molecular flexibility ((-)-carvon and (-)-perillic acid) we ignored RDCs of the flexible parts of the molecule.

(-)-carvon

Table SI-26 Unscaled RDCs of (-)-carvon in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE- d_2 obtained at 300 K (before helix reversal) and 312 K (after helix reversal) as well as the corresponding isotropic $^1J_{CH}$ couplings in TCE- d_2 measured at a 700 MHz spectrometer.

| | $^1J_{CH}$ [Hz] | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] at 300 K | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] at 312 K |
|---------|--------------------|---|---|
| C3-H3 | 155.92 ± 0.1 | -11.84 ± 0.2 | 20.73 ± 0.3 |
| C4-H4a | 126.08 ± 1.0 | -11.3 ± 7.6 | 16.18 ± 8.0 |
| C4-H4s | 130.08 ± 0.8 | 7.16 ± 6.9 | -12.54 ± 10.0 |
| C5-H5 | 127.46 ± 0.2 | -16.05 ± 0.5 | 29.48 ± 0.5 |
| C6-H6a | 124.15 ± 0.4 | -15.65 ± 2.5 | 23.02 ± 8.0 |
| C6-H6s | 133.41 ± 0.4 | -12.44 ± 2.7 | 21.64 ± 0.5 |
| C8-H8 | 126.09 ± 0.1 | 0.56 ± 0.1 | -0.82 ± 0.2 |
| C9-H9c | 156.08 ± 0.1 | 11.85 ± 2.0 | -22.09 ± 10.0 |
| C9-H9t | 154.65 ± 0.1 | -1.50 ± 2.0 | 2.14 ± 10.0 |
| C10-H10 | 127.76 ± 0.1 | -3.70 ± 0.2 | 7.02 ± 0.2 |
| C7-C8 | | -0.14 ± 0.1 | 0.11 ± 0.1 |
| C2-C10 | | 0.93 ± 0.1 | -0.95 ± 0.1 |

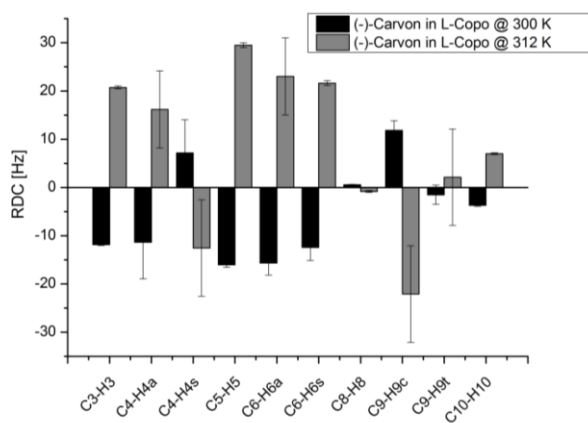
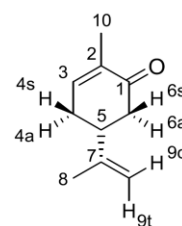


Figure SI-22. RDCs of (-)-carvon in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE- d_2 obtained at 300 K (before helix reversal, shown in black) and 312 K (after helix reversal, shown in grey). The sign change in all RDCs before and after the helix reversal is evident. The assignment is done based on literature. ^[14, 21]

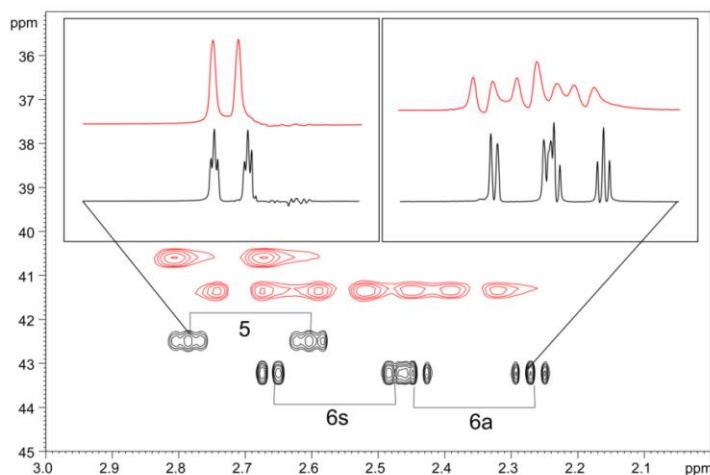


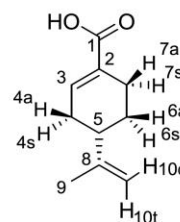
Figure SI-23. Section of a CLIP-HSQC spectrum of (-)-carvon in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE- d_2 obtained at 300 K showing the coupled diastereotopic protons H6a and H6s, which display signal overlap already in the isotropic spectrum (black), but RDCs from the anisotropic spectrum (red) can be extracted anyhow assuming a rather big error.

(-)-perillic acid

Table SI-27 Unscaled RDCs of (-)-perillic acid in a stable LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE- d_2 obtained at 300 K (before helix reversal) and 312 K (after helix reversal) as well as the corresponding isotropic $^1J_{CH}$ couplings in TCE- d_2 measured at a 700 MHz spectrometer. The assignment was done according to literature^[14]. Due to signal overlap or broad signals at 312 K only four RDCs could be extracted.

| | $^1J_{CH}$ [Hz] | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] at 300 K | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] at 312 K |
|----------|---------------------|---|---|
| C3-H3 | 159.69 ± 0.1 | 2.43 ± 0.1 | -2.55 ± 0.6 |
| C4-H4a | 130.83 ± 0.2 | 27.04 ± 5.0 | n.d. |
| C4-H4s | n.d. ^[a] | n.d. ^[a] | n.d. |
| C5-H5 | 126.90 ± 0.2 | -23.01 ± 5.0 | n.d. |
| C6-H6s | 127.02 ± 0.1 | -1.79 ± 5.0 | n.d. |
| C6-H6a | 130.49 ± 0.1 | -1.77 ± 5.0 | n.d. |
| C7-H7a | n.d. ^[a] | n.d. ^[a] | n.d. |
| C7-H7s | 129.30 ± 0.2 | 29.97 ± 5.0 | n.d. |
| C9-H9 | 125.78 ± 0.1 | 1.10 ± 0.1 | -0.89 ± 0.1 |
| C10-H10c | 154.28 ± 0.1 | -3.24 ± 0.5 | 3.01 ± 1.0 |
| C10-H10t | 155.01 ± 0.2 | 14.74 ± 0.5 | -13.85 ± 0.5 |
| C8-C9 | | -0.28 ± 0.1 | 0.22 ± 0.1 |

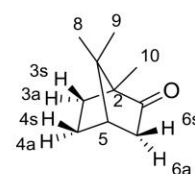
[a] strong coupling



(-)-camphor

Table SI-28 Unscaled RDCs of (-)-camphor in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE-d₂ obtained at 300 K (before helix reversal) and 320 K (after helix reversal) as well as the corresponding isotropic $^1J_{CH}$ couplings in TCE-d₂ measured at a 700 MHz spectrometer. The assignment was done according to literature and was also confirmed.^[14, 21-22]

| | $^1J_{CH}$ [Hz] | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] at 300 K | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] at 320 K |
|---------|--------------------|---|---|
| C3-H3a | 133.83 ± 0.8 | 10.02 ± 0.6 | -16.11 ± 8.0 |
| C3-H3s | 134.58 ± 0.5 | 1.80 ± 0.7 | -4.11 ± 8.0 |
| C4-H4a | 134.07 ± 0.5 | -8.00 ± 0.8 | n.d. ^[a] |
| C4-H4s | 131.91 ± 0.5 | 29.82 ± 1.4 | n.d. ^[a] |
| C5-H5 | 143.08 ± 0.2 | -1.92 ± 0.9 | 2.03 ± 6.0 |
| C6-H6a | 133.14 ± 0.1 | -8.62 ± 0.3 | 11.99 ± 8.0 |
| C6-H6s | 130.32 ± 0.1 | -12.66 ± 0.2 | 18.01 ± 8.0 |
| C8-H8 | 125.08 ± 0.1 | 3.335 ± 0.3 | -5.86 ± 0.6 |
| C9-H9 | 125.18 ± 0.1 | -6.67 ± 0.4 | 10.78 ± 3.0 |
| C10-H10 | 126.08 ± 0.1 | 5.21 ± 0.3 | -6.26 ± 2.0 |
| C7-C8 | | -0.84 ± 0.1 | 1.05 ± 0.3 |
| C7-C9 | | 1.68 ± 0.1 | -1.94 ± 0.3 |
| C2-C10 | | -1.31 ± 0.1 | 1.13 ± 0.3 |



[a] strong coupling

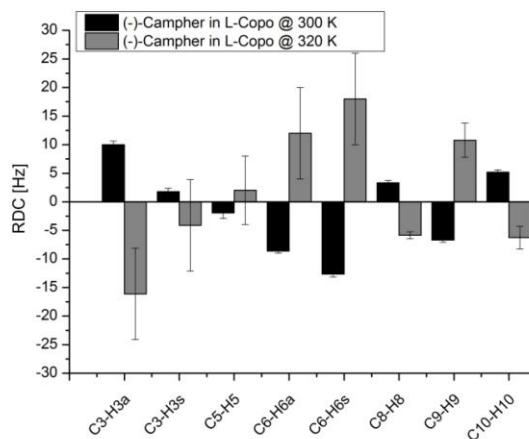


Figure SI-24. RDCs of (-)-camphor in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE-d₂ obtained at 300 K (before helix reversal, shown in black) and 320 K (after helix reversal, shown in grey).

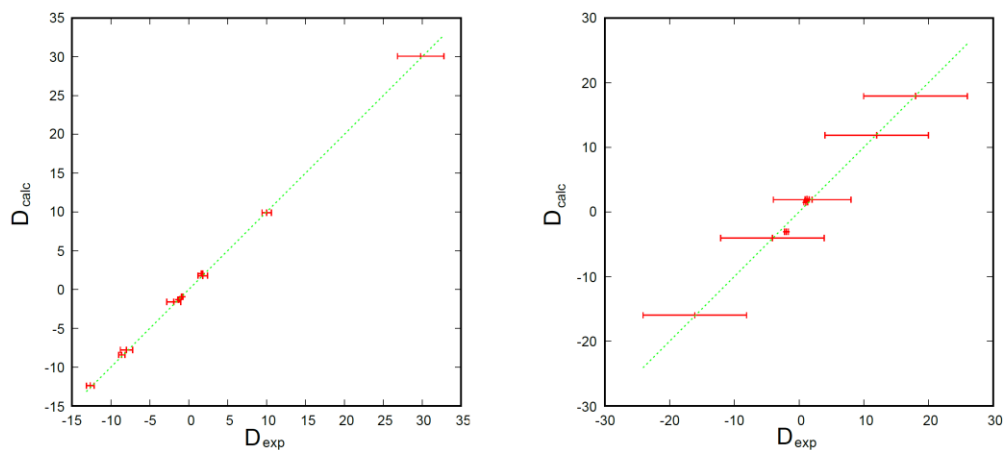
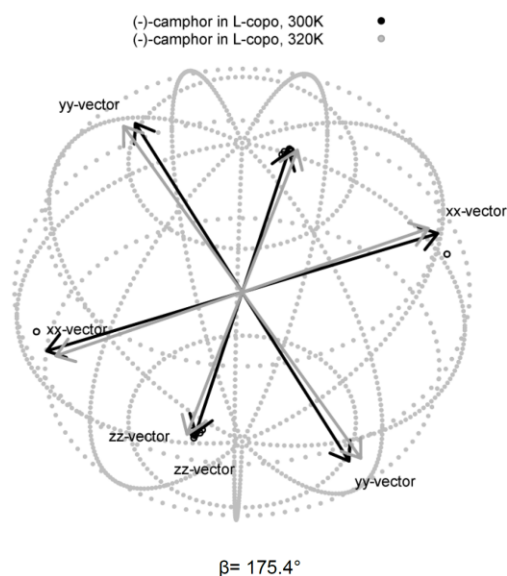


Figure SI-25. Correlation plot of calculated and experimental RDCs of (-)-camphor in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE- d_2 obtained at 300 K (before helix reversal, left) and 320 K (after helix reversal, right). The excellent fit also at 320 K indicates that errors were rather overestimated.



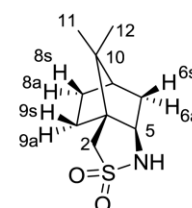
| | 300 K | 320 K |
|--------------------|----------------------|---------------------|
| Condition number | 3.39 | 3.39 |
| RMSD [Hz] | 0.16 | 0.51 |
| Q-factor | 0.02 | 0.05 |
| Q-Da | 0.004 | 0.01 |
| q-Baltzar | 0.10 | 0.52 |
| Euler α [°] | 120.7 | 124.7 |
| Euler β [°] | 99.6 | 98.7 |
| Euler γ [°] | 170.0 | 172.2 |
| D_a | $-7.0 \cdot 10^{-4}$ | $9.8 \cdot 10^{-4}$ |
| D_r | $-1.0 \cdot 10^{-4}$ | $9.5 \cdot 10^{-5}$ |
| number of RDCs | 8 | 8 |

Figure SI-26. Right: Summary of orientational properties of (-)-camphor in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE- d_2 obtained at 300 K (before helix reversal) and 320 K (after helix reversal). Left: The orientational differences of (-)-camphor before and after helix reversal. Arrows represent the eigenvectors of the best-fitting SVD-solution. As seen for IPC and β -pinene the helix reversal leads also to a sign change of D_a and D_r .

(-)-camphorsultam

Table SI-29 Unscaled RDCs of (-)-camphorsultam in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE-d₂ obtained at 300 K (before helix reversal) and 320 K (after helix reversal) as well as the corresponding isotropic $^1J_{CH}$ couplings in TCE-d₂ measured at a 700 MHz spectrometer. The assignment was done according to literature and was also confirmed.^[13] "s" meaning *syn* to the dimethyl-bridge and "a" for *anti* to the dimethyl-bridge.

| | $^1J_{CH}$ [Hz] | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] At 300 K | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] at 320 K |
|---------|--------------------|---|---|
| C5-H5 | 149.22 ± 0.2 | -3.85 ± 0.6 | -0.5 ± 5.0 |
| C6-H6a | 135.32 ± 0.2 | n.d. ^[a] | 19.20 ± 5.0 |
| C6-H6s | 131.09 ± 0.2 | n.d. ^[a] | 31.50 ± 5.0 |
| C7-H7 | 142.33 ± 0.2 | 31.11 ± 0.5 | n.d. ^[b] |
| C8-H8a | 132.96 ± 0.4 | -15.48 ± 5.0 | n.d. ^[c] |
| C8-H8s | 133.19 ± 0.3 | 13.64 ± 2.0 | -5.40 ± 10.0 |
| C9-H9a | 132.89 ± 0.4 | 5.13 ± 2.0 | n.d. ^[c] |
| C9-H9s | 133.82 ± 0.4 | -25.04 ± 3.0 | 52.90 ± 5.0 |
| C11-H11 | 125.36 ± 0.2 | 1.52 ± 0.2 | -3.7 ± 1.0 |
| C12-H12 | 125.49 ± 0.2 | 5.04 ± 2.0 | -12.80 ± 5.0 |
| C10-C11 | | -0.38 ± 0.2 | 1.14 ± 1.0 |
| C10-C12 | | -1.27 ± 2.0 | 3.44 ± 5.0 |



[a] signal overlap, [b] broad signal, [c] strong coupling

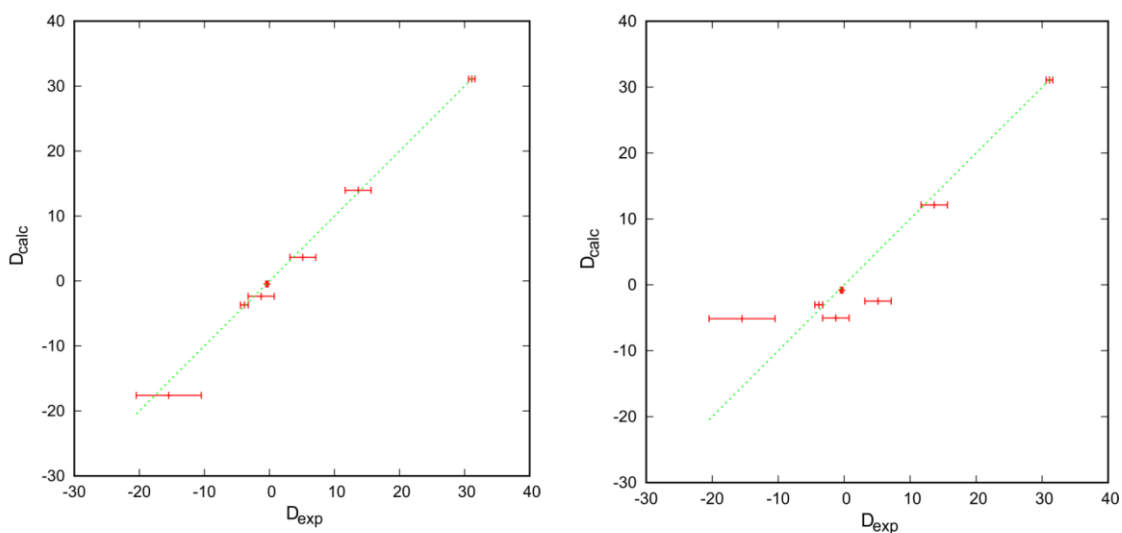


Figure SI-27. Correlation plot of calculated and experimental RDCs of (-)-camphorsultam in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE-d₂ obtained at 300 K (before helix reversal, left) and correlation plot of (-)-camphorsultam with interchanged assignment of the diastereotopic protons H8a and H8s at 300 K with an RMSD of 5.1 Hz, confirming the correct assignment in the left correlation with an RMSD of 1.07 Hz.

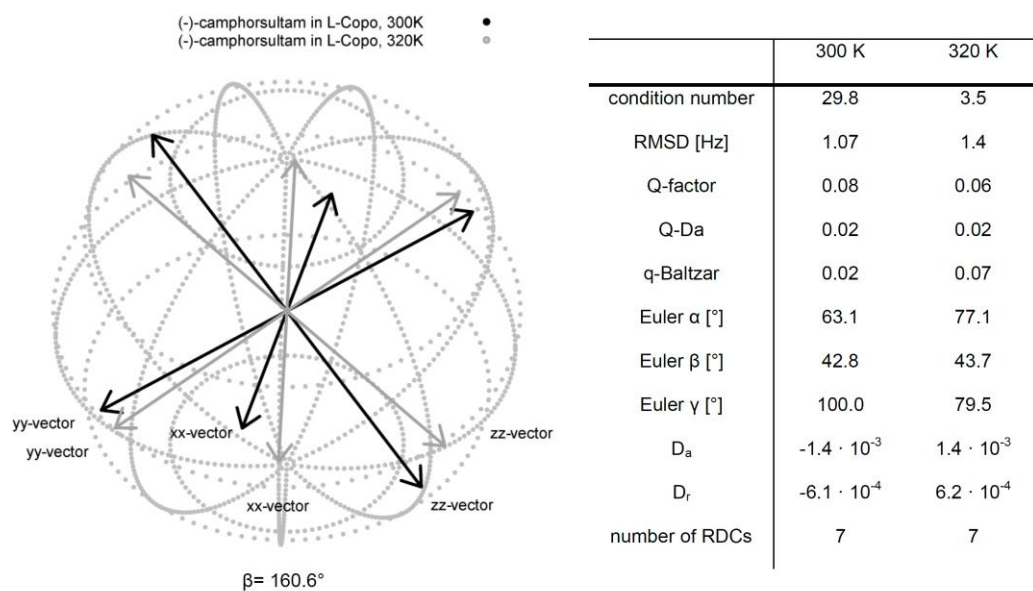


Figure SI-28. Right: Summary of orientational properties of (-)-camphorsultam in an LLC-phase of 11 % (w/w) L-copo in TCE- d_2 obtained at 300 K (before helix reversal) and 320 K (after helix reversal) are shown in the table. Left: The orientational differences of (-)-camphor before and after helix reversal. Arrows represent the eigenvectors of the best-fitting SVD-solution. As seen for IPC and β -pinene the helix reversal leads also to a sign change of D_a and D_r .

8. References

- [1] R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, H. Kandolf, *Synthesis* **1987**, 1987, 635-637.
- [2] W. D. Fuller, M. S. Verlander, M. Goodman, *Biopolymers* **1976**, 15, 1869-1871.
- [3] Y. Imada, A. Abe, *Polymer* **2010**, 51, 6227-6233.
- [4] P. Trigo-Mouriño, C. Merle, M. R. M. Koos, B. Luy, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7013-7019.
- [5] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, 192, 314-322.
- [6] G. Kummerlöwe, S. Schmitt, B. Luy, *Open Spectrosc J* **2010**, 4, 16-27.
- [7] L. Verdier, P. Sakhaei, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 353-359.
- [8] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7157-7167.
- [9] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6708-6712.
- [10] V. Schmidts, PhD thesis, TU Darmstadt (Darmstadt), **2013**.
- [11] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 734-740.
- [12] S. Hansmann, T. Larem, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 1324-1329.
- [13] T. Montag, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2013**.
- [14] A. Krupp, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2015**.
- [15] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6836-6837.
- [16] M. Zweckstetter, *Nat. Protocols* **2008**, 3, 679-690.
- [17] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2047-2055.
- [18] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8459-8463.
- [19] A. Navarro-Vazquez, P. Berdague, P. Lesot, *Chemphyschem* **2017**, 18, 1252-1266.
- [20] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 734-740.
- [21] *In literature "s" ist termed "b"*.
- [22] D. L. Gamble, W. P. Hems, B. Ridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 248-260.

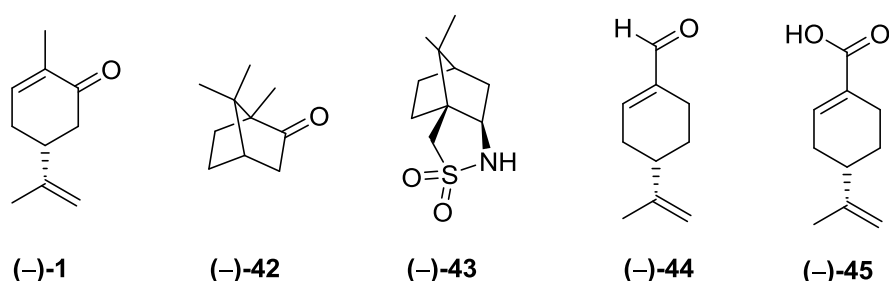
Zusammenfassung:

L- und D-Poly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}aspartat konnten mit den gewünschten Anteilen an Benzyl- beziehungsweise Phenethylaspartat erfolgreich synthetisiert werden. Auf Grund der hohen Kettenlänge konnte auch hier die kritische Konzentration im Vergleich zu den von der Gruppe von ABE^[187-188] deutlich von 15 % auf 9 % (w/w) in TCE-*d*₂ gesenkt werden. Es wurden nicht nur in TCE-*d*₂ sondern auch in CDCl₃ und DCM-*d*₂ homogene LLC-Phasen hergestellt. Das erhaltene Copolymer induziert die gewünschte schwache Orientierung und ist somit das erste Polypeptid-basierte Copolymer, welches als Orientierungsmedium eingesetzt wird. Die Enantiodifferenzierung bei 300 K ist mit $\beta \sim 65^\circ$ für IPC **3** und mit $\beta \sim 50^\circ$ für β -Pinen **2** hervorragend. Interessanterweise wird entgegen der bereits bekannten Homopolypeptide IPC **3** besser enantiodifferenziert als β -Pinen **2**. Weiterhin konnte die von der Gruppe von ABE^[187-188] berichtete Helixinversionstemperatur reproduziert werden, welche mittels ²H-Images,^[74] ²H-, und Q.E.COSY^[254]-Spektren festgestellt wurde. Erstaunlicherweise gibt es während der Helixinversion eine Temperatur, bei der die Größe der RDCs null beträgt, sodass die isotropen Kopplungen gefunden, jedoch nicht exakt bestimmt werden können. Die Helixinversion bringt einen Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung sowie aller RDCs mit sich, wodurch die Differenzierung vor und nach der Helixinversion herausragend ist, da die Differenz in den NMR-Spektren sehr groß ist. Die Copolymer-spezifischen thermoresponsiven Eigenschaften erlauben die Messung verschiedener Orientierungen bei vier verschiedenen Temperaturen. Der Vergleich der Orientierungen bei gleicher Temperatur zeigt, dass die Enantiodifferenzierung ähnlich wie im Homopoly- β -phenethylaspartat mit steigender Temperatur abnimmt und bei 330 K nur noch $\beta \sim 18^\circ$ für IPC **3** und $\beta \sim 12^\circ$ für β -Pinen **2** beträgt. Auch hier wird sicherlich die Wechselwirkung zwischen Analyt und Medium durch eine erhöhte molekulare Mobilität abgeschwächt. Inwiefern die Orientierungen bei den vier verschiedenen Temperaturen voneinander linear unabhängig sind, gilt es in der Zukunft zu klären. Ebenso bleibt offen auf Grund welcher Effekte oder Phasenmorphologien die Änderungen in den Orientierungen induziert werden. Letztendlich zeigt das Copolymer auf, dass auf Basis kleiner Stellschrauben wie durch Änderung der Temperatur oder der Seitenkette beziehungsweise Zusammensetzung des Polymers eine Fülle an unterschiedlichen Orientierungsmedien zugänglich wird, welche zum Verständnis des Orientierungsprozesses beitragen können.

4.2.3. Kompatibilitätsanalyse der Polyaspartat-basierten Medien

Dieser Abschnitt befasst sich zunächst mit der Fragestellung, inwieweit die synthetisierten Polyaspartat-basierten Orientierungsmedien kompatibel gegenüber verschiedenen Analyten sind. Es besteht, wie bereits erwähnt, nach wie vor die Problematik, dass keine *a priori*-Aussage getroffen werden kann, welches Medium für welchen Analyten am besten geeignet ist. Für die Anwendbarkeit der Orientierungsmedien wäre natürlich eine Kompatibilität gegenüber einer Bandbreite an funktionellen Gruppen wünschenswert. Die Stabilität der Polypeptid-basierten Orientierungsmedien beruht hauptsächlich auf Wasserstoffbrückenbindungen, sodass Analyten, welche diese destabilisieren zum Zusammenbruch der Phase führen könnten. Weiterhin ist unklar, welche Effekte (Sterik, Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waal oder π - π -Wechselwirkungen) bei Orientierung der Analyten eine Rolle spielen. Daher kann die Untersuchung verschiedener Analyten zu einem besseren Verständnis der Wechselwirkung zwischen Analyt und Medium beziehungsweise den Helices beitragen. Da die Polyaspartate die ersten Polypeptid-basierten Orientierungsmedien sind, welche *thermoreponsive Eigenschaften* aufzeigen, ist nach wie vor unbekannt, wie sich verschiedene Analyten auf die Helixinversion auswirken. An dieser Stelle sind Untersuchung von TORIUMI ET AL. und ABE ET AL. zu erwähnen, welche die Helixgängigkeit von Polyaspartaten in Anwesenheit von Säuren beschreiben.^[168, 185] So wurde für PPLA in Chloroform ein Wechsel der Helixgängigkeit von rechts- nach linksgängig ab einer Säurekonzentration (Dichloressigsäure) von über 1.8 vol-%. beobachtet. Mit steigendem Säureanteil kann die Helixinversionstemperatur gesenkt werden. Des Weiteren führt die Säurezugabe bei Polymeren zu einem Helix-Knäuel-Übergang, sodass überprüft werden muss, inwiefern die LLC-Phase überhaupt in Gegenwart von Säuren bestehen bleibt.

Für die Kompatibilitätsanalyse wurden zusätzlich zu IPC **3** und β -Pinen **2** (siehe Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2) sowie (-)- β -Citronellol **41** im Homopoly- β -phenethylaspartat (siehe Abschnitt 4.2.1) (-)-Cavon **1**, (-)-Campher **42**, (-)-Camphersultam **43**, (-)-Perillaaldehyd **44** und (-)-Perilla-säure **45** (nur im Copolymer) (vgl. Schema 4-11) in im Homopoly- β -phenethylaspartat und in dem Copolymer Poly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-aspartat untersucht.



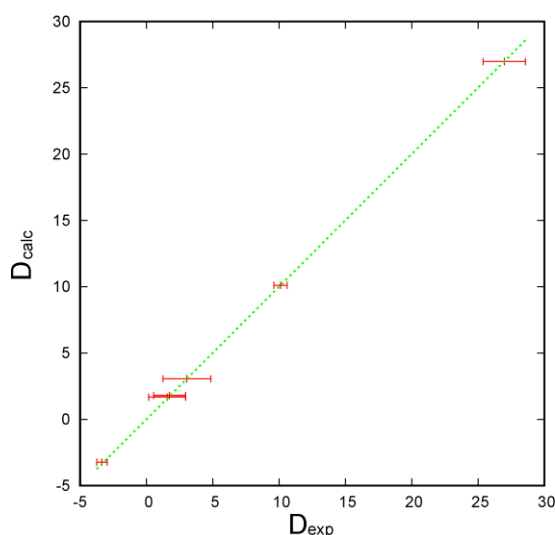
Schema 4-11: Analyten mit verschiedenen funktionellen Gruppen zur Untersuchung der Kompatibilität der Polyaspartat-basierten Orientierungsmedien.

In den folgenden Abschnitten wird zuerst auf das Homopolyphenethylaspartat eingegangen und im zweiten Abschnitt wird die Kompatibilität des Copolymers Poly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-

aspartat dargelegt. Neben der Kompatibilität wurde für das Copolymer ebenso der Einfluss der Analyten auf die Thermoresponsivität untersucht. Abschließend werden die Orientierungseigenschaften in verschiedenen Lösungsmitteln betrachtet. Die NMR-Spektren wurden von IMHOF im Rahmen eines Vertiefungspraktikums gemessen und die aufgeführten Daten von mir selbst ausgewertet.

4.2.3.1 Homopolyphenethylaspartat

Es wurden vier LLC-Phasen mit 15 % (w/w) **PPLA** in TCE- d_2 angefertigt und jeweils (–)-Carvon **1**, (–)-Campher **42**, (–)-Camphersultam **43** und (–)-Perillaaldehyd **44** in die Phase eingebracht (detaillierte Probenzusammensetzung siehe Abschnitt 6.4). In allen vier LLC-Phasen wurden die Analyten stark orientiert, sodass sehr breite Signale im CLIP-HSQC-Spektrum resultierten, weshalb eine Verdünnung der Proben auf 11 % (w/w) erfolgte. Für Perillaaldehyd **44**, welches etwa 10-20 % Perillasäure **45** beinhaltet, ist eine sehr starke Orientierung zu beobachten. Dies manifestierte sich in breiten Signalen und Signalüberlappung, was sich auch nicht durch Verdünnung der LLC-Phase optimieren ließ. Im Fall von (–)-Camphersultam **43**, welches sowohl als Wasserstoffbrückendonator als auch –akzeptor fungiert, sind die Signale sehr breit und teilweise überlappen diese stark, wobei die Extraktion von vier RDCs möglich war. Dies führte jedoch nicht zu einem Gewinn an räumlichen Strukturinformationen, da hierfür, wie bereits in Abschnitt 2.1.1 erläutert, sechs RDCs benötigt würden. Die erhaltenen RDCs waren teilweise in der Größenordnung von 50 Hz, welches ebenfalls eine starke Orientierung vermuten lässt. Die LLC-Phasen mit (–)-Carvon **1** und (–)-Campher **42** erlaubten bei 11 % (w/w) die Extraktion von jeweils sechs RDCs, da die Spektrenqualität signifikant besser war. Für (–)-Campher **42** wurde exemplarisch ein Alignment-Tensor bestimmt. Die experimentell-bestimmten RDCs stimmen mit den theoretisch-berechneten gut überein (siehe Abbildung 4-10). Es konnten für zwei von sechs diastereotopen Protonen RDCs aus den CLIP-HSQC-Spektren extrahiert werden. Der erhaltene Tensor ist gut bestimmt, welches anhand der Konditionszahl von 21 ersichtlich ist, sodass die sechs verwendeten RDCs ausreichend linear unabhängig sind. Ebenso zeigen die anderen Qualitätsfaktoren eine gute Korrelation der experimentellen mit den berechneten RDCs (vgl. Abbildung 4-10).



| | |
|--------------------|----------------------|
| Konditionszahl | 21.3 |
| RMSD [Hz] | 0.07 |
| Q-Factor | 0.006 |
| Q-Da | 0.001 |
| q-Baltzar | 0.012 |
| Euler α [°] | 107.6 |
| Euler β [°] | 98.4 |
| Euler γ [°] | 167.4 |
| D_a | $1.15 \cdot 10^{-3}$ |
| D_r | $3.3 \cdot 10^{-4}$ |

Abbildung 4-10: Korrelation der experimentellen RDCs mit den berechneten RDCs für (–)-Campher **42** in **PPLA** (links) und die zugehörigen Qualitätsfaktoren (rechts) bei 300 K, welche eine gute Übereinstimmung der RDCs beschreiben.

Eine Übersicht der einzelnen Homopoly- β -phenethylaspartat-basierten LLC-Phasen mit den verschiedenen Analyten und den zugehörigen Quadrupolaufspaltungen $\Delta\nu_Q$ ist in Tabelle 4-4 gegeben.

Tabelle 4-4: Übersicht der LLC-Phasen aus dem Homopolymer **PPLA** mit den vier verschiedenen Analyten und der zugehörigen Quadrupolaufspaltung $\Delta\nu_Q$ und Anzahl der extrahierten RDCs.

| Konz. PPLA | | (–)-Perillaaldehyd | (–)-Camphersultam | (–)-Carvon | (–)-Campher |
|-------------------|---------------|--------------------|-------------------|------------|-------------|
| 15 % (w/w) | $\Delta\nu_Q$ | 837 Hz | 823 Hz | 823 Hz | 776 Hz |
| | RDCs | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 % (w/w) | $\Delta\nu_Q$ | -- | 698 Hz | 697 Hz | 662 Hz |
| | RDCs | -- | 0 | 0 | 0 |
| 11 % (w/w) | $\Delta\nu_Q$ | 539 Hz | 467 Hz | 467 Hz | 570 Hz |
| | RDCs | 0 | 4 | 6 | 6 |

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Homopolymer **PPLA** in TCE- d_2 stabil gegenüber den vier getesteten Analyten und funktionellen Gruppen ist. Allerdings ist das Alignment bei 11 % (w/w) immer noch stark, dennoch können bis zu sechs RDCs extrahiert werden. Eventuell kann in allen vier Fällen eine signifikante Verbesserung der Spektrenqualität durch weiteres Verdünnen erzielt werden, da die kritische Konzentration der reinen Phase erst bei 9 % (w/w) erreicht wäre. Somit können dann womöglich auch für (–)-Carvon **1**, (–)-Camphersultam **43** und (–)-Perillaaldehyd **44** ausreichend viele RDCs für eine Tensorbestimmung erhalten werden.

4.2.3.2 Copoly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-aspartat

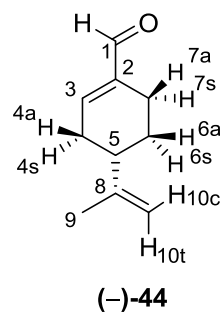
In diesem Abschnitt wird die Kompatibilität des Copolymers mit (–)-Carvon **1**, (–)-Campher **42**, (–)-Camphersultam **43**, (–)-Perillaaldehyd **44** und (–)-Perillasäure **45** sowie deren Einfluss auf die Helixinversion beziehungsweise die Helixinversionstemperatur beschrieben.

(–)-Perillaaldehyd **44**

Zuerst wurde eine LLC-Phase mit 15 % (w/w) des L-Copolymers in TCE-*d*₂ angesetzt und (–)-Perillaaldehyd **44** eingebracht. Die Orientierung ist ähnlich stark wie beim Homopolypeptid **PPLA**, allerdings ist die Spektrenqualität etwas besser. Das Erwärmen der Probe auf 312 K, 320 K oder 330 K führte zu keiner signifikanten Verbesserung, weshalb die Probe auf 11 % (w/w) verdünnt wurde. Bei dieser Konzentration können bei 300 K sechs RDCs extrahiert werden, jedoch sind diese mit einem großen Fehler behaftet (siehe Tabelle 4-5). Bei 312 K lassen sich nur noch drei RDCs extrahieren und ab 322 K ist bei dieser Konzentration bereits ein isotropes Signal im ²H-NMR-Spektrum zu beobachten. Die Zuordnung der diastereotopen Protonen erfolgte nach Literatur,^[87] wobei „s“ für syn zu Proton 5 steht und „a“ für anti zu Proton 5.^[255]

Tabelle 4-5: Übersicht der gemessenen isotropen Kopplungen (¹*J*_{CH}) von (–)-Perillaaldehyd **44** in TCE-*d*₂ sowie der bei 300 K erhaltenen RDCs (¹*D*_{CH}) in 11 % (w/w) L-Copo.

| | ¹ <i>J</i> _{CH} [Hz] | ¹ <i>D</i> _{CH} / ¹ <i>D</i> _{CC} [Hz] |
|----------|---|---|
| C1-H1 | -- | -- |
| C3-H3 | 155.97 ± 0.4 | -23.48 ± 0.6 |
| C4-H4a | 127.51 ± 0.2 | -20.52 ± 9.0 |
| C4-H4s | 129.92 ± 0.2 | 1.82 ± 4.0 |
| C5-H5 | 127.52 ± 0.2 | -19.47 ± 7.0 |
| C6-H6s | 127.15 ± 0.3 | 7.73 ± 5.0 |
| C6-H6a | 130.49 ± 0.2 | -- |
| C7-H7a | 127.52 ± 0.4 | -- |
| C7-H7s | 129.74 ± 0.2 | -- |
| C9-H9 | 125.81 ± 0.2 | 3.72 ± 0.8 |
| C10-H10c | 154.38 ± 0.2 | -- |
| C10-H10t | 155.54 ± 0.2 | -- |
| C8-C9 | | -0.94 ± 0.3 |



Die bei 300 K erhaltenen RDCs sind in einer angemessenen Größenordnung. Die Kompatibilität des Copolymers mit (–)-Perillaaldehyd **44** ist auf Grund der breiten Signale auch im Copolymer nur mäßig. Eine Extraktion von RDCs nach der Helixinversion ist auf Grund breiter Signale nicht möglich. Der Einfluss des (–)-Perillaaldehyds **44** auf die Helixinversion wurde mittels ²H-NMR-Spektren verfolgt. Hierzu wurde die LLC-Phase mit 11 % (w/w) von 300 K auf 330 K erwärmt,

wobei die Temperaturintervalle zwischen 300 K und 310 K, im Bereich der Helixinversion, kleiner gewählt wurden als zwischen 310 K und 330 K. Die Wartezeit zwischen den einzelnen Temperaturen betrug 10 Minuten. Der Verlauf des Betrags der Quadrupolaufspaltung ist in Abbildung 4-11 dargestellt.

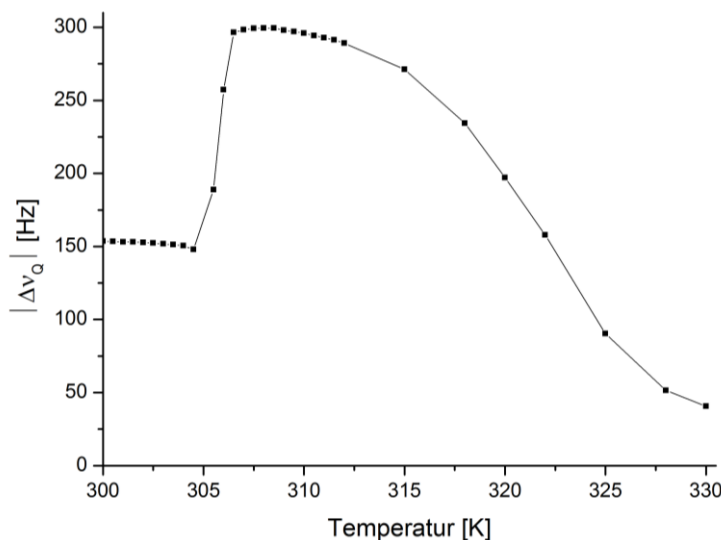


Abbildung 4-11: Verlauf der Quadrupolaufspaltung (Absolutwert) mit steigender Temperatur in einer LLC-Phase mit 11 % (w/w) L-Copolymer, welche (–)-Perillaaldehyd **44** beinhaltet.

Der Verlauf der Quadrupolaufspaltung ist nahezu identisch wie die der reinen LLC-Phase ohne Analyt (vgl. Abschnitt 4.2.2), wobei in Abbildung 4-11 der Betrag der Quadrupolaufspaltung ohne Kenntnis des Vorzeichens dargestellt ist. Das (–)-Perillaaldehyd **44** scheint somit keinen Einfluss auf die Helixinversion und Helixinversionstemperatur zu haben.

(–)-Camphersultam **43**

Es wurde eine LLC-Phase aus 11 % (w/w) L-Copolymer in TCE- d_2 angesetzt und (–)-Camphersultam **43** eingebracht. Die CLIP-HSQC-Spektren bei 300 K zeigen zwar eine starke Orientierung, es ist jedoch eine Extraktion von RDCs möglich. Im Gegensatz zu (–)-Perillaaldehyd **44** ist für (–)-Camphersultam **43** die Extraktion von RDCs bei 320 K, nach der Helixinversion, möglich. Allerdings ist die Spektrenqualität bei höheren Temperaturen schlechter als bei 300 K, sodass die erhaltenen RDCs stärker fehlerbehaftet sind (vgl. Abbildung 4-12). Das durch die Helixinversion erhaltene diastereomere Medium führt offensichtlich zu ungünstigeren Wechselwirkungen zwischen Analyt und Medium. Durch eine weitere Erhöhung der Temperatur nach der Helixinversion kann keine Verbesserung der Spektrenqualität auf Basis einer höheren molekularen Beweglichkeit erzielt werden.

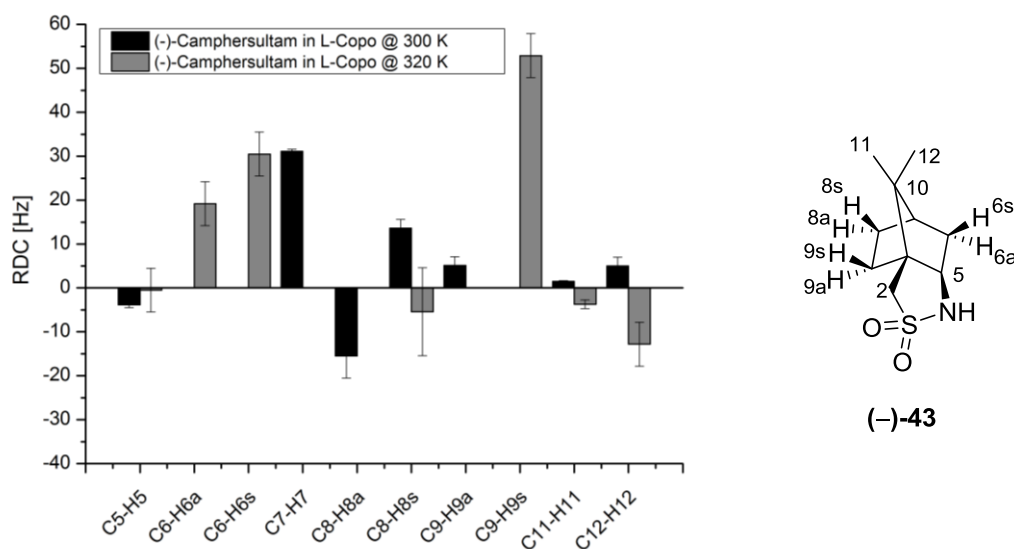


Abbildung 4-12: Balkendiagramm der erhaltenen RDCs bei 300 K (schwarz) und bei 320 K (grau) mit den entsprechenden Fehlerbalken. Rechts ist die Strukturformel von (-)-Camphersultam **43** mit der entsprechenden Nummerierung gezeigt. Die Zuordnung erfolgte nach Literatur, wobei „s“ für syn zur Dimethylbrücke steht und „a“ für anti zur Dimethylbrücke.^[255-256]

Mit den erhaltenen RDCs wurden für 300 K und 312 K Alignment-Tensoren bestimmt, wobei für 300 K ohne die Kopplungen C6-H6a/C6-H6s und bei 320 K mit C6-H6a/C6-H6s dafür ohne C7-H7/C9-H9a gerechnet wurde. Der Vergleich der Tensoren, welche nicht durch die gleichen C-H-Kopplungen bestimmt werden, ist somit als kritisch anzusehen. In diesem Fall besteht jedoch keine andere Möglichkeit, da keine sechs gleichen $^1D_{CH}$ -Kopplungen erhalten werden können und zudem die generelle Kompatibilität im Fokus steht. Dennoch kann zumindest ein ähnliches Verhalten wie bei IPC **3** und β -Pinen **2** im L-Copolymer beobachtet werden. Bei IPC **3** und β -Pinen **2** in L-Copolymer wurde für alle RDCs ein Wechsel des Vorzeichens festgestellt, welches mit einem Wechsel des Vorzeichens von D_a und D_r einherging. Der Wechsel des Vorzeichens von D_a und D_r ist auch für (-)-Camphersultam **43** in L-Copolymer zu beobachten (siehe Abbildung 4-12). Die wenigen gleichen C-H-Kopplungen, welche sowohl für 300 K als auch für 320 K extrahierbar waren, zeigen ebenso einen Vorzeichenwechsel der RDCs. Der Vergleich der Orientierungen bei 300 K mit der bei 320 K ergab für (-)-Camphersultam **43** in L-Copolymer einen β -Winkel (erweiterte β -Winkel) von $\beta = 160.6^\circ$. Dieser ist nahe den β -Winkeln, welche für (-)-IPC **3** ($\beta = 164.2^\circ$) und (-)- β -Pinen **2** ($\beta = 164.0^\circ$) in L-Copolymer beim Vergleich der Tensoren bei 300 K und bei 320 K erhalten wurden (siehe Abschnitt 4.2.2). Ob diese Beobachtungen Zufall sind oder auf Änderungen der Phasenmorphologie zurückzuführen ist, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar. Die Wirkung der Helixinversion auf die Orientierung des Analyten scheint in allen drei Fällen die gleiche zu sein. Zur Veranschaulichung des Unterschieds der beiden Orientierungen von (-)-Camphersultam **43** bei 300 K und bei 320 K sind in Abbildung 4-13 links die jeweiligen Eigenvektoren dargestellt. Die Streuung des Tensors ist dabei durch die Unsicherheit der bestimmten RDCs bedingt. Die Pfeile stellen die Eigenvektoren der besten Lösung (experimentelle RDCs) der Singulärwertzerlegung (SVD) dar und die Punkte-wolken

zeigen die Verteilung der Eigenvektoren, welche durch Monte-Carlo-Bootstrapping bestimmt wurden.^[44] Sämtliche Qualitätsfaktoren und Tensorparameter sind in Abbildung 4-13 rechts dargestellt.

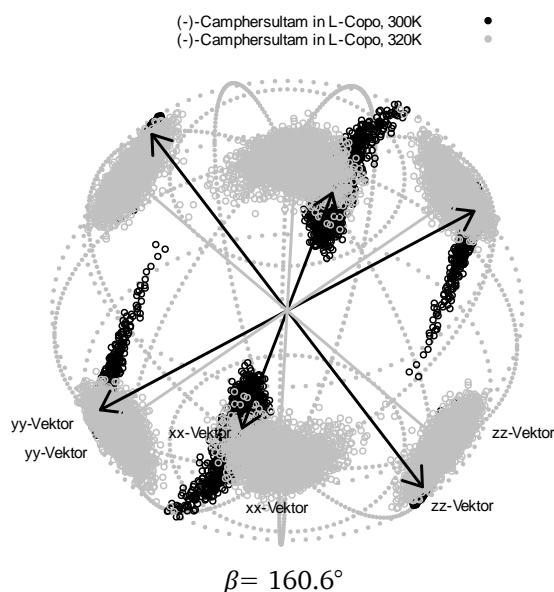


Abbildung 4-13: Links sind die Eigenvektoren von (-)-Camphersultam **43** bei 300 K (schwarz) und bei 320 K (grau) dargestellt. Die Pfeile stellen hierbei die Eigenvektoren der besten Lösung der Singulärwertzerlegung dar. Die Punktwolken zeigen die Verteilung der Eigenvektoren, welche durch Monte-Carlo-Bootstrapping bestimmt wurden. Der Unterschied zwischen den beiden Tensoren kann durch den β -Winkel angegeben werden und beträgt $\beta = 160.6^\circ$. Rechts sind die Qualitätsfaktoren und Tensorparameter aufgeführt.

Die hohe Konditionszahl bei 300 K resultiert daraus, dass die RDCs für die diastereotopen Protonen C6-H6a und C6-H6s nicht erhalten werden konnten, diese aber sehr wichtig für die linear unabhängige Beschreibung des Moleküls sind. Die Qualitätsfaktoren sowie der RMSD zeigen, dass trotz der moderaten Spektrenqualität und der großen Fehler auf die RDCs eine akzeptable Korrelation der experimentellen mit den berechneten RDCs erhalten werden konnte. Die Helixinversionstemperatur liegt auch hier bei 305 K, jedoch ist die LLC-Phase bei 11 % (w/w) sogar bis 330 K komplett anisotrop im Gegensatz zu der LLC-Phase, welche (-) Perillaaldehyd **44** beinhaltet.

(-)-Carvon **1**

In eine LLC-Phase aus 11 % (w/w) L-Copolymer in TCE- d_2 wurde (-)-Carvon **1** eingebracht. Bei 300 K sowie bei 312 K konnten *alle* RDCs extrahiert werden (vgl. Abbildung 4-14) und liegen mit ± 30 Hz in einem angemessenen Größenbereich.

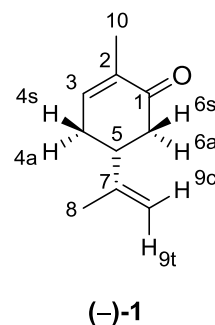
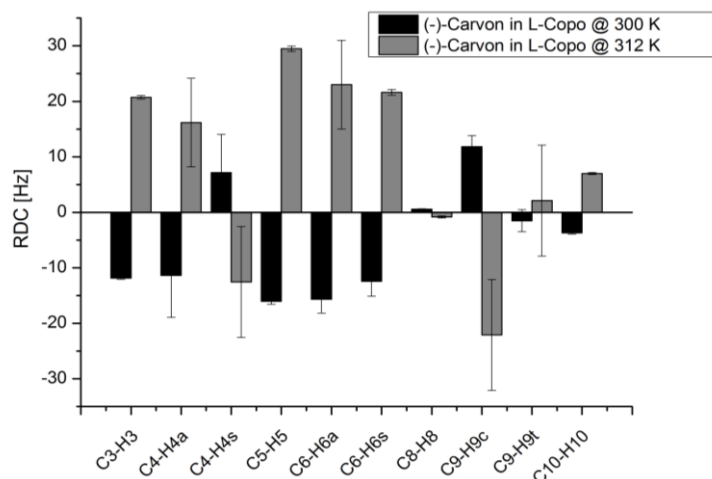


Abbildung 4-14: Balkendiagramm der extrahierten RDCs von (-)-Carvon **1** in einer LLC-Phase von 11 % (w/w) in L-Copolymer in TCE- d_2 bei 300 K (schwarz) und nach der Helixinversion bei 312 K (grau). Die Zuordnung der diastereotopen Protonen erfolgte nach Literatur.^[87, 255]

Die erhaltenen RDCs vor und nach der Helixinversion zeigen alle einen Vorzeichenwechsel, welches erneut den größtmöglichen Unterschied in den Spektren widerspiegelt. Die diastereotopen Protonen sind stark gekoppelt, was bereits in den isotropen Spektren anhand der überlappenden Signale zu sehen ist (vgl. Abbildung 4-15). Aus diesem Grund ist der Fehler auf den einzelnen RDC großzügig gewählt.

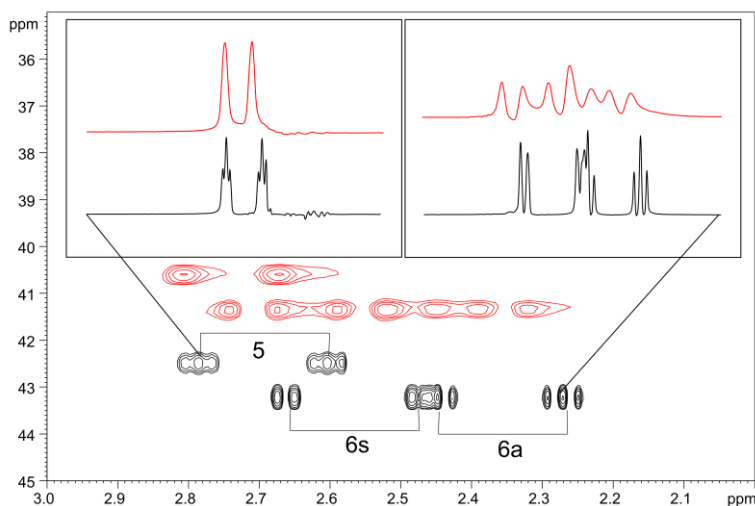


Abbildung 4-15: Ausschnitt aus einem isotropen (schwarz) und einem anisotropen (rot) CLIP-HSQC von (-)-Carvon **1** bei 300 K, welche die diastereotopen Protonen H6a und H6s sowie das Proton 5 zeigen.

Prinzipiell wären in diesem Fall Berechnungen von Orientierungstensoren und eine vollständige RDC-Analyse möglich. Es existieren jedoch konformationelle Freiheitsgrade entlang der Bindung um C5/C7, sodass mehrere Konformere zur Beschreibung der Rotation des *iso*-Propenyl-Substituenten betrachtet werden müssten (Multi-Konformeren-Fit). Da in diesem Abschnitt die

Kompatibilität der Analyten im Vordergrund steht, wird auf eine vollständige RDC-Analyse verzichtet. Die Untersuchungen der Helixinversion ergab, dass auch im Fall von (–)-Carvon **1** die Helixinversionstemperatur bei etwa 305 K liegt. Allerdings ist die LLC-Phase nur bis 318 K stabil, da ab dieser Temperatur ein isotropes Signal zu beobachten ist.

(–)-Campher **42**

Es wurde eine LLC-Phase aus 11 % (w/w) L-Copolymer in TCE- d_2 präpariert und (–)-Campher **42** eingebracht. Bei 300 K lassen sich erneut *alle* RDCs (siehe Anhang) und bei 320 K alle RDCs bis auf die diastereotopen Protonen H4a und H4s extrahieren. Der Unterschied in den Spektren vor und nach der Helixinversion ist auf Grund des Vorzeichenwechsels aller RDCs erneut exzellent (vgl. Abbildung 4-16) und die experimentell bestimmten RDCs liegen mit ± 20 Hz in einem angemessenen Größenbereich.

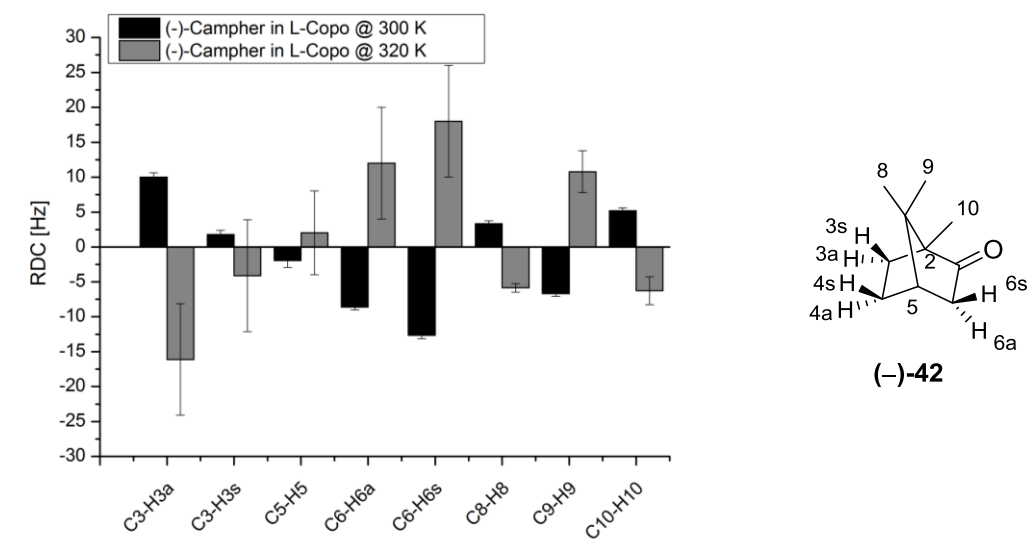


Abbildung 4-16: Balkendiagramm der extrahierten RDCs von (–)-Campher **42** bei 300 K (schwarz) und bei 320 K (grau). Die Zuordnung erfolgte hierbei nach Literatur und konnte auf Grund der nachfolgenden RDC-Analyse bestätigt werden. [87, 255, 257]

Mit den erhaltenen RDCs wurden unter Zuhilfenahme der Software RDC@hotFCHT Alignment-Tensoren bei 300 K und bei 320 K berechnet. Die Korrelationsdiagramme in Abbildung 4-17 zeigen eine sehr gute Korrelation sowie dass bei 320 K der Fehler sehr großzügig gewählt wurde.

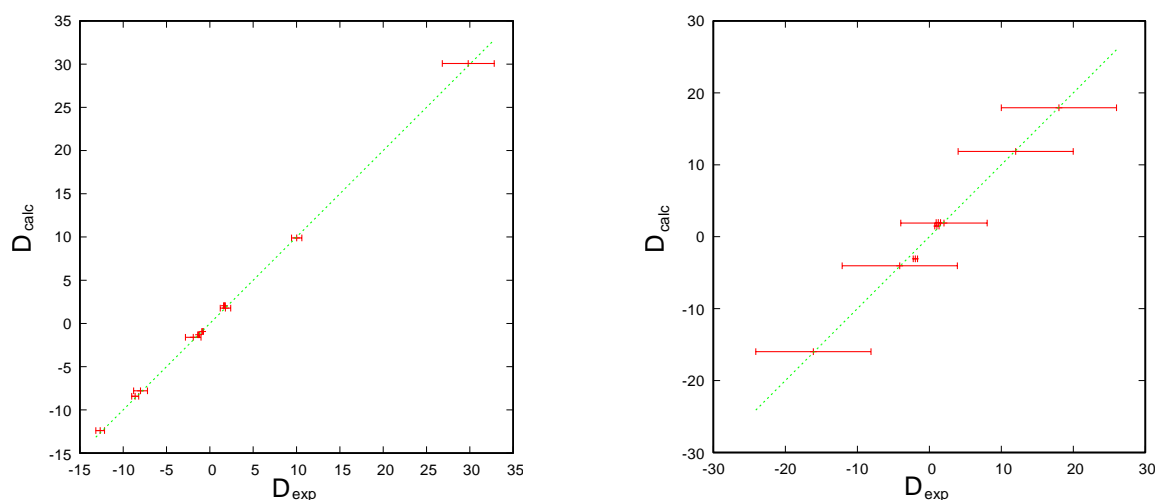
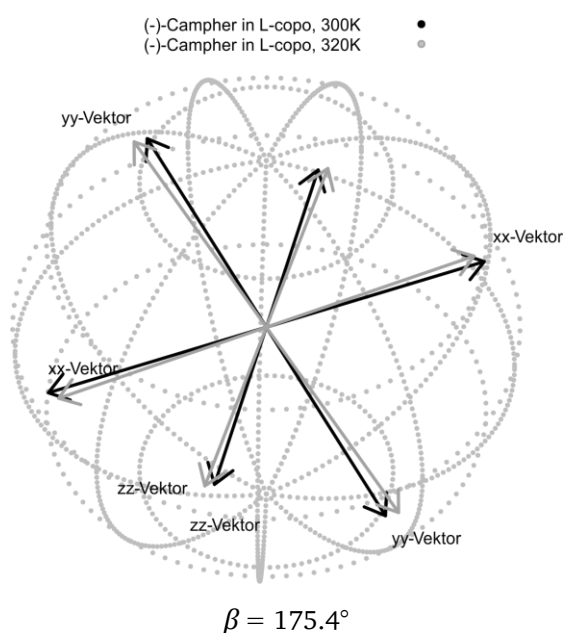


Abbildung 4-17: Korrelationsdiagramme bei 300 K (links) und bei 320 K (rechts) von (-)-Campher **42** in L-Copolymer.

Ein Wechsel des Vorzeichens von D_a und D_r ist auch für (-)-Campher **42** in L-Copolymer zu beobachten (siehe Abbildung 4-17) ebenso wie der Vorzeichenwechsel aller RDCs. Auch hier kann der üblicherweise verwendete reduzierte 5D- β -Winkel nicht herangezogen werden, um den Unterschied der beiden Tensoren zu bestimmen. Es muss der erweiterte 5D- β -Winkel verwendet werden. Der Vergleich der Tensoren bei 300 K und 320 K ergibt einen β -Winkel von $\beta = 175.4^\circ$. Dieser ist somit sehr ähnlich den β -Winkeln, welche für alle anderen Analyten beim Tensor-Vergleich vor und nach der Helixinversion erhalten wurden. Zur Veranschaulichung des Unterschieds der beiden Orientierungen von (-)-Campher **42** bei 300 K und bei 320 K sind die jeweiligen Eigenvektoren in Abbildung 4-18 links dargestellt. Die Streuung des Tensors ist dabei durch die Unsicherheit der bestimmten RDCs bedingt.



| | 300 K | 320 K |
|--------------------|----------------------|---------------------|
| Konditionszahl | 3.39 | 3.39 |
| RMSD [Hz] | 0.16 | 0.51 |
| Q-Faktor | 0.02 | 0.05 |
| Q-Da | 0.004 | 0.01 |
| q-Baltzar | 0.10 | 0.52 |
| Euler α [°] | 120.7 | 124.7 |
| Euler β [°] | 99.6 | 98.7 |
| Euler γ [°] | 170.0 | 172.2 |
| D_a | $-7.0 \cdot 10^{-4}$ | $9.8 \cdot 10^{-4}$ |
| D_r | $-1.0 \cdot 10^{-4}$ | $9.5 \cdot 10^{-5}$ |
| Anzahl RDCs | 8 | 8 |

Abbildung 4-18: Links sind die Eigenvektoren von (-)-Campher **42** bei 300 K (schwarz) und bei 320 K (grau) dargestellt. Die Pfeile stellen hierbei die Eigenvektoren der besten Lösung (experimentelle RDCs) der Singularwertzerlegung dar. Der Unterschied zwischen den beiden Tensoren beträgt $\beta = 175.4^\circ$. Rechts sind die Qualitätsfaktoren und Tensorparameter aufgeführt.

Die ^2H -NMR-Spektren zeigen, dass die Helixinversionstemperatur auch im Falle von (–)-Campher **42** mit 305 K unverändert und die LLC-Phase bis 325 K völlig anisotrop ist.

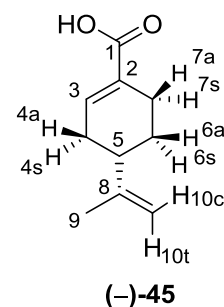
(–)-Perillasäure **45**

Als letztes erfolgte die Untersuchung von (–)-Perillasäure **45**, welche ein sehr anspruchsvollen Analyt für eine LLC-Phase darstellt, da Säuren die LLC-Phase destabilisieren oder gar zu einem Helix-Knäuel-Übergang führen können, sodass die Phase zusammenbricht. Hierzu wurde in eine LLC-Phase aus 11.4 % (w/w) L-Copolymer (–)-Perillasäure **45** eingebracht. Die Spektrenqualität bei 300 K ist im Vergleich zum Perillaaldehyd **44** besser und es können neun RDCs extrahiert werden. Lediglich die RDCs für C4-H4s und C7-H7a können nicht extrahiert werden, da bereits die isotropen $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungen auf Grund von starker Kopplung nicht ausgewertet werden können. Bei 312 K sind alle diastereotopen Protonen so stark gekoppelt, dass diese nicht ausgewertet werden können und nur noch vier RDCs erhalten werden (siehe Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Übersicht der gemessenen isotropen Kopplungen ($^1J_{\text{CH}}$) in $\text{TCE-}d_2$ sowie der bei 300 K erhaltenen RDCs ($^1D_{\text{CH}}$) von (–)-Perillasäure **45** in 11.4 % (w/w) L-Copolymer. Die Zuordnung erfolgte hierbei nach Literatur und konnte auf Grund der nachfolgenden RDC-Analyse bestätigt werden.^[87, 255]

| | $^1J_{\text{CH}}$ [Hz] | $^1D_{\text{CH}}/^1D_{\text{CC}}$ [Hz] 300 K | $^1D_{\text{CH}}/^1D_{\text{CC}}$ [Hz] 312 K |
|----------|---------------------------|---|---|
| C3-H3 | 159.69 ± 0.1 | 2.43 ± 0.1 | -2.55 ± 0.6 |
| C4-H4a | 130.83 ± 0.2 | 27.04 ± 5.0 | -- |
| C4-H4s | [a] | [a] | -- |
| C5-H5 | 126.90 ± 0.2 | -23.01 ± 5.0 | -- |
| C6-H6s | 127.02 ± 0.1 | -1.79 ± 5.0 | -- |
| C6-H6a | 130.49 ± 0.1 | -1.77 ± 5.0 | -- |
| C7-H7a | [a] | [a] | -- |
| C7-H7s | 129.30 ± 0.2 | 29.97 ± 5.0 | -- |
| C9-H9 | 125.78 ± 0.1 | 1.10 ± 0.1 | -0.89 ± 0.1 |
| C10-H10c | 154.28 ± 0.1 | -3.24 ± 0.5 | 3.01 ± 1.0 |
| C10-H10t | 155.01 ± 0.2 | 14.74 ± 0.5 | -13.85 ± 0.5 |
| C8-C9 | | -0.28 ± 0.1 | 0.22 ± 0.1 |

[a] starke Kopplung



Erfreulicherweise ist die Toleranz der LLC-Phase gegenüber Säuren gegeben, sodass eine RDC-basierte Strukturanalyse möglich ist. Die Phase beginnt bei 318 K zusammenzubrechen und verhält sich somit diesbezüglich ähnlich wie bei (–)-Carvon **1** und (–)-Perillaaldehyd **44**. Die Helixinversionstemperatur bleibt auch in Gegenwart von Perillasäure **45** unverändert.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse für die Kompatibilitätsanalyse des Copolymers sind in Abbildung 4-19 nochmal zusammengefasst. Die Qualität der Spektren wird von rot nach grün signifikant besser, wobei rot einen mittleren Fehler von 7 Hz und grün einen mittleren Fehler von 0.1 Hz bedeutet. Mit steigender Spektrenqualität nimmt die Anzahl an extrahierbaren RDCs zu. Die Helixinversionstemperatur ist unabhängig vom Analyten immer bei 305 K. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass der β -Winkel des Tensorvergleichs zwischen 300 K und 312 K jeweils $\beta \sim 175^\circ$ und zwischen 300 K und 320 K jeweils $\beta \sim 164^\circ$ ergibt. Die durch die Helixinversion bedingte Reorientierung der LLC-Phase scheint unabhängig vom Analyten zu sein. Ebenso scheint der Unterschied der Orientierungen der Analyten vor der Helixinversion und nach der Helixinversion ein sehr ähnlicher zu sein. Inwiefern daraus Informationen über die Wechselwirkung zwischen Helix bzw. Mesogen und Analyt abgeleitet werden können, gilt es in der Zukunft zu klären.


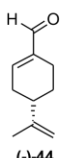
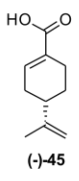
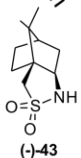
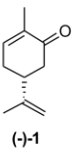
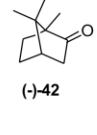
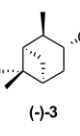
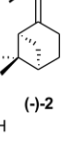
| | | | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|---|---|
| | Spektrqualität  | | | | | | |
| Anzahl RDCs ($^1D_{CH}$) bei 300 K | 6/12 | 9/11 | 8/12 | 10/10 | 10/10 | 11/11 | 10/12 |
| Anzahl RDCs ($^1D_{CH}$) nach Helixinversion | 3/12 | 4/11 | 7/12 | 10/10 | 8/10 | 11/11 | 12/12 |
| Helixinversionstemperatur [K] | 305 | 305 | 305 | 305 | 305 | 305 | 305 |
| LLC-Phase stabil bis [K] | 322 | 318 | 330 | 318 | 325 | 340 | 340 |
| Konzentration [% w/w] | 11.0 | 11.4 | 11.0 | 11.0 | 11.0 | 13.0 | 15.0 |
| $\Delta\nu_Q$ bei 300 K | 151 | 144 | 149 | 137 | 153 | 189 | 220 |
| β -Winkel 300 K vs. 312 K | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. ^[a] | n.b. | 175.1 | 175.0 |
| β -Winkel 300 K vs. 320 K | n.b. | n.b. | 160.6 | n.b. | 175.4 | 164.2 | 164.0 |
| | (-)-Perillaaldehyd | (-)-Perillasäure | (-)-Camphersulfam | (-)-Carvon | (-)-Campher | (-)-Isopinocampheol | (-)- β -Pinen |
| |  |  |  |  |  |  |  |
| | (-)-44 | (-)-45 | (-)-43 | (-)-1 | (-)-42 | (-)-3 | (-)-2 |

Abbildung 4-19: Übersicht der untersuchten Analyten im L-Copolymer. Die Qualität der Spektren nimmt von links (rot) nach rechts (grün) signifikant zu, ebenso steigt die Anzahl der extrahierbaren RDCs ($^1D_{CH}$). Die Helixinversionstemperatur bleibt gleich, wobei je nach Analyt die LLC-Phase bei unterschiedlichen Temperaturen anfängt zusammen zu brechen. Interessanterweise ist der β -Winkel für den Vergleich vor und nach der Helixinversion der gleiche. Der Unterschied in den Orientierungen vor und nach der Helixinversion scheint sehr ähnlich zu sein. [a] β -Winkel liegt je nach Population zwischen $\beta = 160^\circ$ - 175° .

Es steht fest, dass das L-Copolymer gegenüber allen Analyten und somit gegenüber sämtlichen funktionellen Gruppen kompatibel ist. Weiterhin ist der Unterschied in den Spektren vor und nach der Helixinversion auf Grund des Vorzeichenwechsels aller RDDs superb. Dies macht das Poly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-aspartat zu einem exzellenten Orientierungsmedium.

4.2.4. Orientierungseigenschaften in verschiedenen Lösungsmitteln

Neben der Kompatibilität des Homo- und Copolymers gegenüber verschiedenen Analyten wurden die Orientierungseigenschaften der beiden Polymere in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht.

4.2.4.1 Homopoly- β -phenethylaspartat

Das Homopolymer ist gut löslich in TCE und DMF, mittelmäßig löslich in Chloroform und nur bedingt löslich in Dichlormethan. KARLSON ET AL.^[170] berichteten, dass die Eigenschaften der Polyaspartate je nach verwendetem Lösungsmittel in der Polymerisation oder je nach Fällungsmittel variieren. Dementsprechend ist die schlechte Löslichkeit in Dichlormethan dadurch bedingt, dass das Homopolymer in THF polymerisiert wurde und dieses während der Polymerisation ausfiel. Eventuell kann eine Polymerisation in Chloroform oder Dichlormethan zu einer besseren Löslichkeit in diesen Lösungsmitteln führen. Nichtsdestotrotz wurde versucht eine LLC-Phase von **PPDA** in deuteriertem DCM zu präparieren. Auf Grund der schlechten Löslichkeit konnte nur bei höheren Temperaturen eine flüssigkristalline Phase bei 11 % (w/w) erhalten werden. Bei 307 K wurde eine Quadrupolaufspaltung von 60 Hz beobachtet.

Ebenso wurden LLC-Phasen aus Homopoly- β -phenethylaspartat (10 – 15 % (w/w)) in CDCl₃ präpariert und IPC **3** sowie β -Pinen **2** eingebracht. Es resultierten CLIP-HSQC-Spektren, welche die Extraktion aller RDCs, bis auf wenige Ausnahmen, erlaubte. Diese Messungen wurden jedoch nicht selbst, sondern im Rahmen von Praktika und Bachelorarbeiten,^[258] durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse ist jedoch nicht geklärt. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse nicht im Detail gezeigt. Dennoch kann festgehalten werden, dass sowohl β -Pinen **2** als auch IPC **3** in LLC-Phasen von Homopolyphenethylaspartat orientiert werden können, eine gute Spektrenqualität und eine hohe Enantiodifferenzierung vorliegt. Diese liegt für β -Pinen **2** bei $\beta \sim 85^\circ$ und für IPC **3** bei $\beta \sim 36^\circ$. Die Enantiodifferenzierung in Chloroform wäre demnach in der gleichen Größenordnung wie in TCE-*d*₂. Im Rahmen der Bachelorarbeit von RESCH,^[258] liegen auch erste Indizien vor, dass das Homopoly- β -phenethylaspartat in deuteriertem Chloroform ein untypisches Verhalten für LLC-Phasen aufweist. Beim Abkühlen von 320 K auf 270 K verringert sich die Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittelsignals signifikant. Zu erwarten wäre jedoch eine Zunahme der Quadrupolaufspaltung bei Erniedrigung der Temperatur, da der Orientierungsgrad durch Einschränkung der molekularen Mobilität zunimmt. Des Weiteren wurde beim Abkühlvorgang ein Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung beobachtet. RESCH

zufolge unterscheidet sich die Temperatur, bei der dieser Vorzeichenwechsel auftritt, beim Aufwärmen (295 K) und Abkühlen (277 K). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Wartezeit zwischen den Experimenten nicht für die Äquilibration des Systems ausreichte. Die Ursache für den Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung ist unklar. Zum einen kann ein Helix-Helix-Übergang dafür verantwortlich sein (ähnlich wie beim Poly(benzyl)_{0.49}-(phenethyl)_{0.51}aspartat), welches sich durch CD-spektroskopische Untersuchungen bei dieser Temperatur überprüfen ließe. Hierbei müsste die Messung, wie in TCE, bei 1 % (w/w) in einer 0.1 mm Küvette erfolgen. Zum anderen ist es ebenso möglich, dass der Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung durch eine Änderung der Phasenmorphologie hervorgerufen wird, ähnlich wie für **PPA-L-Phe** beobachtet.^[87] TORIUMI ET AL. berichteten, dass für **PPLA** in Gegenwart von Säuren wie DCA oder TFA in Chloroform ein Helix-Helix-Übergang induziert werden kann.^[168] CD-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass bei einer DCA-Konzentration > 1.8 %-vol. ein Vorzeichenwechsel des Cotton-Effekts zu beobachten ist, welcher auf eine Helixinversion schließen lässt. Weiterhin zeigten TORIUMI ET AL., dass **PPLA** in Chloroform mit 1.8 %-vol. DCA den Helix-Helix-Übergang bereits bei 30 °C und bei 2.0 %-vol. DCA bei 20 °C erfährt. Ein Säureanteil von über 1.8 %-vol. in dem verwendeten frisch destillierten Chloroform-d₁ ist jedoch unwahrscheinlich. DOTY ET AL.^[165] berichteten, dass die Viskosität von hochmolekularem Poly- γ -benzyl-L-glutamat stark von der Reinheit des Chloroforms abhängt. Es gilt den von RESCH beobachteten Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung und die entsprechenden Orientierungseigenschaften in Chloroform in der Zukunft zu untersuchen.

Die Orientierungseigenschaften des Homopolymers in TCE-d₂ (9 – 25 % (w/w)) sind hervorragend, da eine hohe Enantiodifferenzierung und eine sehr gute Reproduzierbarkeit vorliegen. Die Reproduzierbarkeit äußert sich in β -Winkeln von $\beta = 1^\circ - 3^\circ$ in den enantiomorphen Fällen sowie dass bei Messungen derselben Probe nach 1.5 Jahren die gleichen Orientierungen erhalten werden. Die hohe Enantiodifferenzierung wird beispielsweise für β -Pinen **2** ersichtlich, da ein β -Winkel von $\beta = 80^\circ$ erhalten wird (vgl. Abschnitt 4.2.1). Untersuchungen des thermoresponsiven Homopolymers in TCE-d₂ in Bezug auf Temperatur- und Konzentrationsabhängigkeiten ergaben, dass die Orientierungen konzentrationsunabhängig sind (vgl. Abschnitt 4.2.1), wohingegen eine starke Temperaturabhängigkeit der Orientierungen besteht. Vor der Helixinversion nimmt die Quadrupolaufspaltung mit steigender Temperatur deutlich ab. Nach der Helixinversion bleibt die Größe der Quadrupolaufspaltung, wie in Abbildung 4-20 links zu sehen, bei einer Konzentration von 25 % (w/w) in TCE-d₂ konstant.

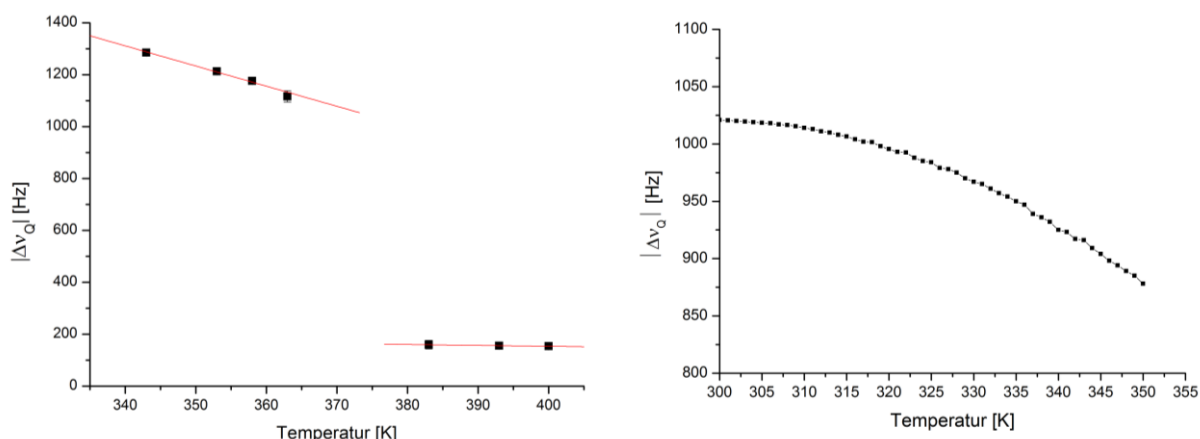


Abbildung 4-20: Temperaturabhängigkeit der Quadrupolaufspaltung des TCE- d_2 -Signals von Homopolymer **PPDA** bei 25 % (w/w) (links) vor und nach dem Helix-Helix-Übergang zwischen 340 K und 403 K (400 MHz-Spektrometer), sowie die Quadrupolaufspaltung bei einer Konzentration von 16 % (w/w) **PPDA** in TCE- d_2 zwischen 300 K und 350 K (600 MHz-Spektrometer).

Zur Überprüfung, inwiefern sich die Orientierungen über einen Temperaturbereich von 63 K ändern, wurden die Orientierungen von **IPC 3** innerhalb derselben Proben miteinander verglichen. So ergab der Vergleich der Orientierungen bei 15 % (w/w) bei 300 K im Vergleich zu 320 K einen Unterschied von $\beta \sim 5^\circ$ ((-)-**IPC 3** in **PPLA**) beziehungsweise für die andere diastereomorphe Kombination (vgl. Abbildung 2-11) $\beta \sim 25^\circ$ ((-)-**IPC 3** in **PPDA**). Der Unterschied in den Orientierungen bei 353 K im Vergleich zu 363 K der Proben mit 25 % (w/w) beträgt $\beta \sim 5^\circ$ ((+)-**IPC 3** in **PPDA**) beziehungsweise $\beta \sim 10^\circ$ für die andere diastereomorphe Kombination ((-)-**IPC 3** in **PPDA**). Beim Vergleich der Orientierungen bei 300 K (15 % (w/w)) mit denen bei 363 K (25 % (w/w)) beträgt $\beta \sim 10^\circ$ ((-)-**IPC 3** in **PPDA**) beziehungsweise $\beta \sim 50^\circ$ ((+)-**IPC 3** in **PPDA**) für die andere diastereomorphe Kombination. Folglich zeigt eine diastereomorphe Kombination von **IPC 3** und Homopolymer eine stärkere Temperaturabhängigkeit der Orientierungen, welches nochmals durch Auftragung des Triplets an Eulerwinkeln deutlich wird (vgl. Abbildung 4-21). Der Verlauf der Eulerwinkel zeigt für die eine diastereomorphe Kombination (-)-**IPC 3** in **PPDA** oder (+)-**IPC 3** in **PPLA** eine geringe Temperaturabhängigkeit. Die Änderung der Eulerwinkel ist im Rahmen des Fehlers. Da die Spektrenqualität zwischen 343 K und 363 K nur mäßig ist, ist der Fehler relativ groß. Er liegt offensichtlich bei $\beta \sim 5^\circ$. Für die andere diastereomorphe Kombination (-)-**IPC 3** in **PPLA** beziehungsweise (+)-**IPC 3** in **PPDA** wird hingegen eine deutliche Temperaturabhängigkeit ersichtlich, welche deutlich außerhalb des Fehlers liegt. Die Eulerwinkel α und γ zeigen eine deutliche Änderung zwischen 300 K und 363 K.

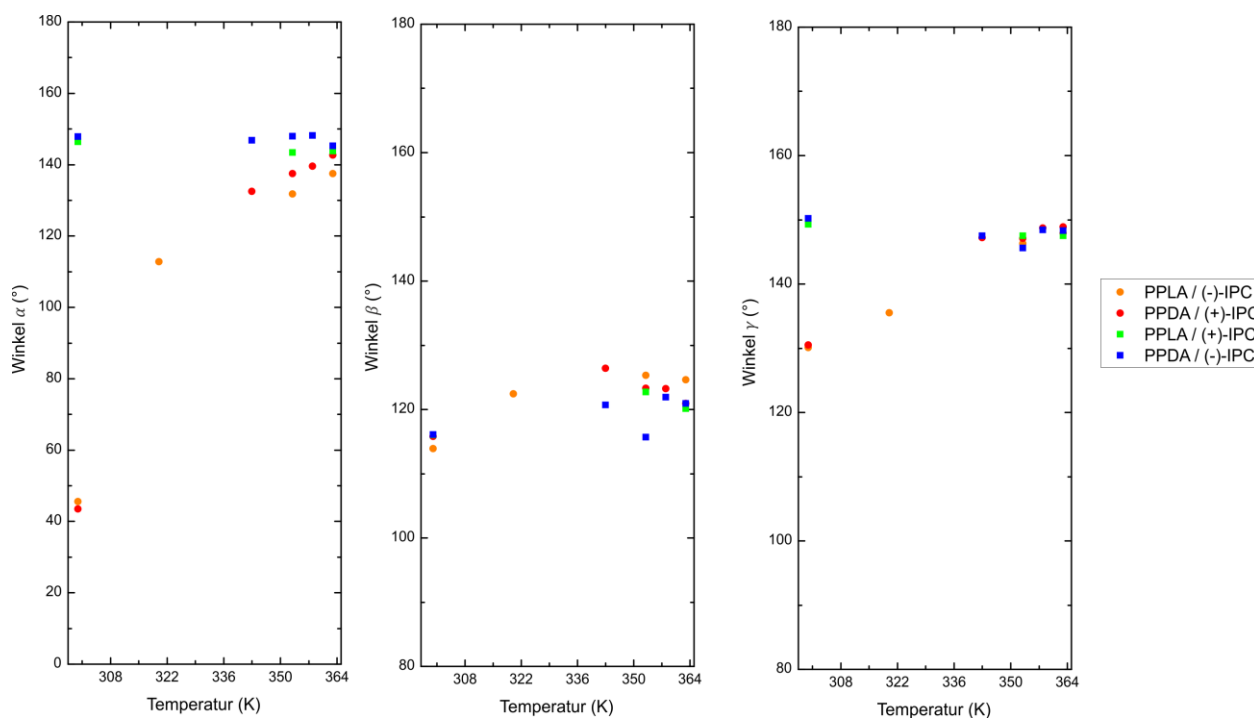


Abbildung 4-21: Verlauf der drei Eulerwinkel α , β und γ von IPC 3 in PPLA und PPDA im Temperaturbereich von 300 K – 363 K. Dieser zeigt für die eine diastereomorphe Kombination (–)-IPC 3 in PPDA beziehungsweise (+)-IPC 3 in PPLA eine geringe Temperaturabhängigkeit als für die diastereomorphe Kombination (–)-IPC 3 in PPLA beziehungsweise (+)-IPC 3 in PPDA.

4.2.4.2 Poly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}-aspartat

Das Copolymer wurde ebenfalls hinsichtlich der Kompatibilität mit verschiedenen Lösungsmitteln und den daraus resultierenden Orientierungseigenschaften in deuteriertem TCE, Dichlormethan und Chloroform untersucht. Es ist ebenso Löslichkeit in DMSO gegeben, jedoch kann keine LLC-Phase in DMSO erhalten werden. Das Copolymer zeigt bis zu einem gewissen Anteil an DMSO eine stabile anisotrope Phase. Dieses Verhalten wurde von MARX ET AL. auch für LLC-Phasen von PBLG beobachtet.^[259] Die Löslichkeit in weiteren Lösungsmitteln wurde nicht überprüft. Zunächst fällt auf, dass die kritischen Konzentrationen in TCE- d_2 mit 9 % (w/w), in $CDCl_3$ mit 10 % (w/w) und in deuteriertem Dichlormethan mit 12 % (w/w) unterschiedlich sind. Die zugehörigen 2H -NMR-Spektren sind in Abbildung 4-22 dargestellt.

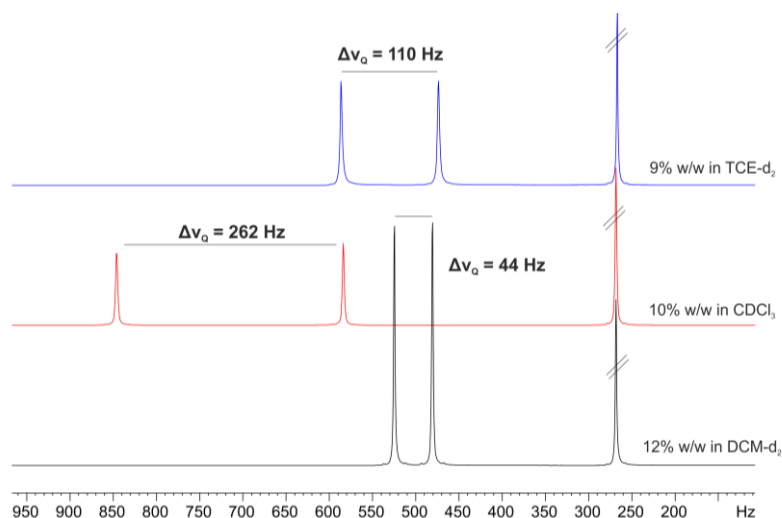


Abbildung 4-22: ^2H -NMR-Spektren der LLC-Phasen aus dem L-Copolymer in deuteriertem TCE (blau), Chloroform (rot) und DCM (schwarz) bei den jeweiligen kritischen Konzentrationen, gemessen am 700 MHz Spektrometer.

Neben den unterschiedlichen kritischen Konzentrationen in den verschiedenen Lösungsmitteln fällt ein signifikanter Unterschied der Quadrupolaufspaltungen auf. Obwohl sich die drei Lösungsmittel chemisch kaum unterscheiden, halbiert sich die Quadrupolaufspaltung von Chloroform zu Tetrachlorethan zu Dichlormethan. Ein ähnliches Verhalten wurde bereits von MARX ET AL. für **PBLG** in den drei Lösungsmitteln beobachtet.^[45]

Zur weiteren Charakterisierung der Orientierungseigenschaften in den verschiedenen Lösungsmitteln wurde (–)- β -Pinen **2** in eine LLC-Phase aus 12 % (w/w) L-Copolymer in DCM- d_2 und in eine LLC-Phase aus 10 % (w/w) L-Copolymer in CDCl_3 (jeweils an der kritischen Konzentration) eingebracht und mit den Orientierungen von (–)- β -Pinen **2** in TCE- d_2 verglichen. (–)- β -Pinen **2** in L-Copolymer in TCE- d_2 wurde jedoch nicht bei der kritischen Konzentration bei 300 K gemessen, sondern in einer LLC-Phase von 11 % beziehungsweise 15 % (w/w). Da die Orientierung im Copolymer in TCE- d_2 weitestgehend konzentrationsunabhängig ist (vgl. Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2), kann angenommen werden, dass die Orientierung bei der kritischen Konzentration von 9 % (w/w) in TCE- d_2 die gleiche ist wie bei 15 % (w/w). Der Vergleich der Orientierungseigenschaften in den verschiedenen Lösungsmitteln ist in Tabelle 4-7 gezeigt.

Tabelle 4-7: Vergleich der Orientierungen von beiden Enantiomeren von β -Pinen in L-Copolymer in verschiedenen Lösungsmitteln.

| | % w/w | β - Pinen | $ \Delta\nu_Q $ [Hz] | n (RDC) | D_a [10^{-4}] | D_r [10^{-4}] | α [°] | β [°] | γ [°] | RMSD [Hz] | Q- Baltzar |
|---|-------------------|--------------------|-------------------------|------------|------------------------|------------------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------|---------------|
| CDCl ₃ | 10 | (—) | 262 | 10 | 4.34 | 1.45 | 129.0 | 98.8 | 147.0 | 0.257 | 0.027 |
| CD ₂ Cl ₂ | 12 | (—) | 44 | 10 | 4.21 | 1.48 | 124.6 | 98.4 | 145.5 | 0.332 | 0.010 |
| C ₂ D ₂ Cl ₄ | 11 | (—) | 151 | 10 | -3.40 | -1.37 | 85.2 | 110.7 | 150.1 | 0.240 | 0.049 |
| CDCl ₃ | 11 | (+) | 288 | 10 | 3.89 | 1.04 | 120.8 | 94.8 | 148.8 | 0.233 | 0.043 |
| CD ₂ Cl ₂ | 12 | (+) | 38 | 10 | -2.95 | -1.92 | 4.5 | 34.6 | 55.1 | 0.299 | 0.016 |
| C ₂ D ₂ Cl ₄ | 15 | (+) | 226 | 10 | -2.95 | -1.58 | 29.9 | 102.4 | 165.5 | 0.230 | 0.036 |
| C ₂ D ₂ Cl ₄ | 11 ^[a] | (+) | 151 | 10 | -1.97 | -1.05 | 29.8 | 102.4 | 165.5 | 0.155 | 0.038 |

^[a] von 15 % auf 11 % (w/w) über die Quadrupolaufspaltung skaliert.

Aus Tabelle 4-7 wird ersichtlich, dass die Orientierungen in den drei Lösungsmitteln teilweise ähnlich und teilweise verschieden sind. In LLC-Phasen mit (–)- β -Pinen **2** ist bei ähnlicher Konzentration die Quadrupolaufspaltung des Chloroforms fünfmal so groß wie die des DCMs, jedoch ist D_a , welches die Orientierungsstärke beschreibt, in beiden Fällen gleich groß. Ebenso wird für (–)- β -Pinen **2** in CDCl₃ und DCM- d_2 eine fast identische Orientierung erhalten. Der Unterschied zwischen den beiden Orientierungstensenoren beträgt $\beta = 3.8^\circ$. Interessanterweise wird für (–)- β -Pinen **2** in TCE- d_2 das kleinste D_a und somit eine geringere Orientierungsstärke im Vergleich zu Chloroform- d_1 und DCM- d_2 erhalten. Zudem zeigen die Euler-Winkel α , β und γ eine deutlich andere Orientierung von (–)- β -Pinen **2** in TCE. Der Unterschied der Tensoren in TCE- d_2 im Vergleich zu DCM- d_2 beziehungsweise CDCl₃ beträgt $\beta = 147^\circ$ beziehungsweise $\beta = 33^\circ$ (reduzierter β -Winkel).

Bei Betrachtung der anderen diastereomorphen Kombination (+)- β -Pinen **2** im L-Copolymer wird in allen drei Lösungsmitteln eine andere Orientierung erhalten. Für (+)-IPC **3** in **PBLG** wurden andere Beobachtungen gemacht, denn die Orientierungen von (+)-IPC **3** ist in allen drei halogenierten Lösungsmitteln nahezu identisch.^[45] Allerdings wurde in dieser Publikation die Kombination (–)-IPC **3** in **PBLG** nicht betrachtet. Diese Kombination könnte zu anderen diastereomorphen Wechselwirkungen und entsprechend zu anderen Orientierungsparametern führen.

Die Unterschiede der Orientierungen in den drei Lösungsmitteln zeigen, dass jede Polymer-Lösungsmittel-Kombination ein eigenes neues Orientierungsmedium darstellt und sicherlich je nach Analyt ein anderes Verhalten zeigt. So zeigt beispielsweise (–)-IPC **3** im L-Copolymer in TCE- d_2 mit $D_a = -5.8 \cdot 10^{-4}$ eine höhere Orientierungsstärke als (–)- β -Pinen **2** im L-Copolymer in TCE- d_2 mit $D_a = -3.4 \cdot 10^{-4}$ (vgl. Abschnitt 4.2.2). Weiterhin ist die Enantiodifferenzierung von IPC **3** im Copolymer in TCE- d_2 mit $\beta \sim 65^\circ$ sogar größer als die von (–)- β -Pinen **2** mit $\beta \sim 50^\circ$ bei 300 K. Basierend auf den unterschiedlichen Orientierungseigenschaften von β -Pinen **2** in den drei halogenierten Lösungsmitteln wurde auch die Enantiodifferenzierung von β -Pinen **2** in

DCM- d_2 und Chloroform bestimmt. Diese beträgt in DCM- d_2 $\beta = 22^\circ$ und in CDCl_3 $\beta = 9^\circ$. Diese Werte sind damit deutlich geringer als in TCE- d_2 mit $\beta \sim 50^\circ$. In Zukunft sollten demnach LLC-Phasen von **PBLG** in TCE- d_2 untersucht werden. Eventuell könnte auch hier eine größere Enantiodifferenzierung im Vergleich zu den LLC-Phasen in Chloroform mit $\beta = 8.1^\circ$ für IPC **3** und $\beta = 19.7^\circ$ für β -Pinen **2** erreicht werden.^[113] Die Unterschiede in den Orientierungen von β -Pinen **2** in den drei Lösungsmitteln sind in Tabelle 4-8 über den β -Winkel zusammengefasst.

Tabelle 4-8: Beschreibung der Unterschiede der Orientierungen von β -Pinen **2** in L-Copolymer in TCE- d_2 , CDCl_3 und DCM- d_2 über den β -Winkel. Die in Klammern aufgeführten Winkel sind die reduzierten β -Winkel.

| | (-)- β -Pinen 2 | (+)- β -Pinen 2 |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| $\text{CDCl}_3/\text{DCM-}d_2$ | 3.8° | 21.9° |
| $\text{CDCl}_3/\text{TCE-}d_2$ | 147.2° (32.8°) | 131.8° (48.2°) |
| $\text{DCM-}d_2/\text{TCE-}d_2$ | 147.2° (32.8°) | 113.7° (66.3°) |

Der Vergleich der Orientierungen in den verschiedenen Lösungsmitteln zeigt einen großen Unterschied zwischen TCE- d_2 und DCM- d_2 beziehungsweise CDCl_3 . Dies verdeutlicht, dass durch einen simplen Wechsel des Lösungsmittels bereits ein „neues“ Orientierungsmedium erhalten wird. Infolgedessen wird ebenso die Helixinversionstemperatur in Chloroform sowie Dichlormethan untersucht. Die LLC-Phase von 11 % (w/w) L-Copolymer in CDCl_3 zeigt zwischen 300 K und 318 K keine signifikante Änderung der Quadrupolaufspaltung, sodass eine Helixinversion ausgeschlossen werden kann. Die LLC-Phase von 12 % (w/w) L-Copolymer in DCM- d_2 zeigt zwischen 300 K und 307 K ebenfalls keine Helixinversion. Auf Grund der Siedepunkte der beiden Lösungsmittel kann die Temperatur nicht weiter erhöht werden. Es ist weiterhin von Interesse die beiden LLC-Phase unterhalb von 300 K zu untersuchen, da die Helixinversionstemperatur, ähnlich wie für das Homopoly- β -phenethylaspartat in CDCl_3 vermutet, eventuell unterhalb dieser Temperatur zu finden ist. Dies wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht eruiert.

Die Kompatibilitätsanalyse der Medien in verschiedenen Lösungsmitteln hat ebenso ergeben, dass die Spektrenqualität je nach Lösungsmittel sehr unterschiedlich sein kann. So konnte für das Copolymer in DCM- d_2 und in CDCl_3 eine bessere Signalauflösung im Vergleich zu LLC-Phasen in TCE- d_2 beobachtet werden. Bei 300 K in TCE- d_2 können die diastereotopen Protonen H4a und H4s von β -Pinen **2** nicht zugeordnet und dementsprechend die RDCs nicht extrahiert werden. In deuteriertem Chloroform sowie DCM- d_2 hingegen sind die Signale für die Protonen H4a und H4s von β -Pinen **2** klar getrennt. Dies liegt an der anderen induzierten Orientierung und führt dazu, dass die Extraktion der RDCs problemlos möglich ist (vgl. Abbildung 4-23).

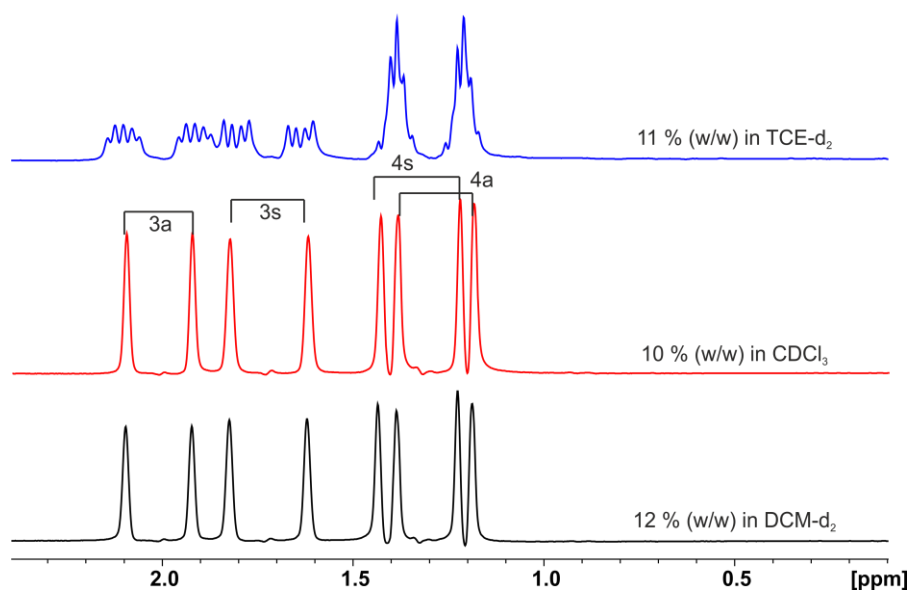


Abbildung 4-23: Vergleich der Spektrenqualität von $(-)\beta$ -Pinen **2** in L-Copolymer in den verschiedenen Lösungsmitteln, sodass in TCE- d_2 bei 300 K die Extraktion der RDCs der Protonen H4a/H4s nicht möglich ist, in $CDCl_3$ und DCM- d_2 hingegen schon, da die Signale klar voneinander getrennt sind.

Die Untersuchungen der beiden Polyaspartate in verschiedenen Lösungsmitteln zeigen abermals, dass der Orientierungsprozess in helikal-chiralen Orientierungsmedien hoch komplex ist. Es sind nicht nur die Chiralität des Polymers und die Chiralität sowie Form des Analyten von Relevanz, sondern ebenso die Form und Art des Lösungsmittels. Es handelt sich um ein komplexes System mit vielen Varianten, sodass Vorhersagen über Enantiodifferenzierungs- oder Orientierungsverhalten nur bedingt möglich sind. Die Änderung der Helixinversionstemperaturen in den verschiedenen Lösungsmitteln verdeutlicht, dass jede Polymer/Lösungs-mittel-Kombination ein eigenes neues System darstellt.

4.2.5. Zusammenfassung und Vergleich verschiedener Orientierungsmedien

Abschließend sollen die beiden synthetisierten helikal-chiralen Polyaspartate und deren Orientierungsverhalten und enantiodifferenzierendes Vermögen mit dem der bereits bekannten Orientierungsmedien verglichen werden. Zum einen erfolgt der Vergleich mit den beiden bekannten Homopolypeptiden **PBLG** und **PELG**^[113] sowie mit den von HANSMANN^[106] synthetisierten seitenkettensubstituierten Polyglutamaten Poly-(*S*)-methyl- γ -benzyl-glutamat (**PSMBLG/PSMBDG**). Zum anderen erfolgt der Vergleich mit den in der Gruppe von REGGELIN^[87] synthetisierten Polyacetylenen, welche, ähnlich wie die erhaltenen Polyaspartate, temperaturabhängig unterschiedliche Orientierungen induzieren können.

Die Gegenüberstellung der enantiodifferenzierenden Eigenschaften der verschiedenen Homopolypeptide ist in Tabelle 4-9 gezeigt.

Tabelle 4-9: Vergleich der enantiodifferenzierenden Eigenschaften der synthetisierten Polyaspartate **PPLA**, **PBLA**^[260] und dem L-Copolymer zu anderen Polypeptiden über den β -Winkel am Beispiel von IPC **3** und β -Pinen **2**.

| Alignment-Medium | Lösungsmittel | IPC 3 | β -Pinen 2 |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|
| PBLG ^[113] | CDCl ₃ | 8.1° | 19.7° |
| PELG ^[113] | CDCl ₃ | 29.6 | 33.8° |
| PSMBLG ^[106] | CDCl ₃ | 23.4° | — |
| PSMBDG ^[106] | CDCl ₃ | 16.6 | — |
| PPLA | CDCl ₃ | ~36° ^[a] | ~85° ^[a] |
| PPLA ^[105] | TCE- <i>d</i> ₂ | 43.4° | 80.5° |
| L-Copo | TCE- <i>d</i> ₂ | 66.5° | 49.6° |
| L-Copo | CDCl ₃ | — | 8.8° |
| L-Copo | DCM- <i>d</i> ₂ | — | 22.0° |
| PBLA ^[260] | TCE- <i>d</i> ₂ | 32.6° | 9.6° |

^[a] große Unsicherheit, da in nicht vergleichbarer Polymercharge gemessen.

Aus dieser Tabelle wird erneut die Komplexität des Themas ersichtlich. Bisher wurde beim Vergleich der enantiodifferenzierenden Eigenschaften von **PBLG** und **PELG** angenommen, dass die Helixzugänglichkeit bei der Enantiodifferenzierung maßgeblich ist. Es wird angenommen, dass IPC **3** und β -Pinen **2** eine ähnliche räumliche Struktur und Rigidität aufweisen, weshalb das enantiodifferenzierende Vermögen alleinig auf das Alignment-Medium zurückzuführen ist. Es wurde sogar gehofft, durch den Vergleich der beiden Analyten Informationen über Wasserstoffbrückenbindungen erhalten zu können, wenn die Ester-Funktionalität tatsächlich als Wasserstoffbrückendonator wirkt. Bei den Glutamaten erlaubt die weniger raumeinnehmende Ethylgruppe (**PELG**) im Vergleich zur Benzylgruppe (**PBLG**) eine höhere Enantiodifferenzierung für beide Analyten.^[113] Basierend auf dieser Annahme wäre die Erwartung, dass die um eine CH₂-Gruppe reduzierte Polyaspartat-basierten Orientierungsmedien mit der Ester-Funktionalität näher am chiralen Polymerrückgrat eine noch bessere Helixzugänglichkeit erlauben. Obwohl das

Homopoly- β -phenethylaspartat (**PPLA**) das Konstitutionsisomer zu **PBLG** ist und dementsprechend die Seitenkette einen ähnlichen räumlichen Anspruch aufweisen sollte, wird durch die Nähe der Ester-Funktionalität zum chiralen Polymerrückgrat eine höhere Enantiodifferenzierung im Vergleich zu den Glutamat-basierten Medien erhalten. Dies gilt sowohl in TCE- d_2 als auch in $CDCl_3$ und wie auch für **PELG** und **PBLG**^[113] wird β -Pinen **2** besser enantiodifferenziert als IPC **3**. Des Weiteren wird in TCE- d_2 und $CDCl_3$ eine ähnlich starke Enantiodifferenzierung beobachtet. Erstaunlicherweise hat der Wechsel von Glutamat zu Aspartat einen größeren Effekt auf die enantiodifferenzierende Wirkung als das Einbringen eines zusätzlichen stereogenen Zentrums in der Seitenkette wie in **PSMBLG** und **PSBDG**.^[106]

Das L-Copolymer Poly(benzyl)_{0,49}(phenethyl)_{0,51}-L-aspartat zeigt ebenfalls eine prinzipiell höhere Enantiodifferenzierung als die Glutamat-basierten Medien, überraschenderweise wird IPC **3** besser differenziert als β -Pinen **2**. Zudem ist eine sehr starke Lösungsmittelabhängigkeit bei der Enantiodifferenzierung von β -Pinen **2** im L-Copolymer zu beobachten. Zur Überprüfung, ob dies auf den Benzylaspartat-Anteil zurückzuführen ist, wurde unter meiner Anleitung von HIRSCHMANN^[260] im Rahmen einer Masterarbeit das Homopoly- β -benzyl-L-aspartat synthetisiert und dessen enantiodifferenzierendes Vermögen charakterisiert. Auch dieses zeigt entgegen den Erwartungen eine höhere Enantiodifferenzierung für β -Pinen **2** als für IPC **3**, dennoch eine deutlich geringere Enantiodifferenzierung als im Copolymer. Aus diesem Grund kann die enantiodifferenzierende Wirkung nicht allein auf die Helixzugänglichkeit reduziert werden. Darüber hinaus ist die enantiodifferenzierende Wirkung deutlich geringer im Vergleich zum Homopoly- β -phenethylaspartat und dem Copolymer. Wäre alleinig die räumliche Beanspruchung der Seitenkette der dominierte Einfluss bei der Enantiodifferenzierung, so sollte das Homopoly- β -benzylaspartat eine höhere Enantiodifferenzierung aufweisen als das Homopoly- β -phenethylaspartat. Die Besonderheit des Homo- β -polybenzyl-L-aspartats ist dessen Linksgängigkeit, indem die Seitenketten anders als bei den meisten Homopolypeptiden, laut der Gruppe von SCHERAGA, transversal um das Polymerrückgrat orientiert sind.^[180] Dies kann die Ursache für eine schlechtere Helixzugänglichkeit sein und damit zu einer schwächeren Enantiodifferenzierung führen. All diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die Helixzugänglichkeit nicht pauschal über den sterischen Anspruch des Esters beziehungsweise der Seitenkette vorhergesagt werden kann. Wie die Gruppe von SCHERAGA bereits postulierte, kann die Anordnung der Seitenketten je nach Aminosäure (nur Glutamat und Aspartat wurden untersucht) und Ester auf Grund von Sterik und Van-der-Vaals-Wechselwirkungen stark variieren.^[166, 180] So führt womöglich eine longitudinale Anordnung der Seitenkette zu einer besseren Helixzugänglichkeit des Analyten als in einer transversalen Anordnung. Weiterhin wäre es interessant zu klären, inwiefern Lösungsmittel einen Effekt auf die Anordnung der Seitenketten haben, da besonders die Polyaspartate empfindlich auf äußere Einflüsse reagieren. SCHERAGA führte allerdings nur Berechnungen im Vakuum durch. Bisher wurde angenommen, dass lediglich die Polarität der Lösungsmittel einen Einfluss auf die Orientierungen hat, da diese das Wasserstoffbrückennetz der Polypeptid-

basierten Orientierungsmedien stark verändern.^[45] Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bereits Lösungsmittel gleicher Polarität und chemischer Natur eine starke Wirkung auf die Wechselwirkung von Analyt und Medium haben. Somit kristallisiert sich heraus, dass viel mehr Faktoren als nur die Helixzugänglichkeit auf Basis der Sterik der Seitenkette und Wasserstoffbrückenbindungen eine wichtige Rolle im Bereich der LLC-basierten Orientierungsmedien spielen und der Orientierungsprozess weitaus komplexer ist.

Abschließend werden die synthetisierten thermoresponsiven Polyaspartate mit den von KRUPP^[87, 99] untersuchten Polyacetylenen verglichen, da zwei dieser Polyacetylene ebenfalls thermoresponsive Eigenschaften aufweisen. Vorab sei zu erwähnen, dass die Konfiguration der Helix der Polyacetylene durch die chirale Seitenkette induziert wird und die Polymerisation mit Hilfe eines chiralen Initiators erfolgt. Für **PPA-L-Abs** (vgl. Abbildung 2-10) wurde mittels CD-Spektroskopie eine Umkehr der Helixkonfiguration von rechts- nach linksgängig bei -10 °C beobachtet. Ähnlich wie für **PPLA** und anders als für das L-Copolymer konnte für **PPA-L-Abs** mit der Helixinversion kein Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung festgestellt werden. Ferner ist für **PPA-L-Abs** der Unterschied in den RDCs zwischen dem linksgängigen und dem rechtsgängigen Medium sehr gering. Die Helixumkehr bei **PPLA** führt hingegen zu einer signifikanten Änderung der RDCs mit einigen Vorzeichenwechseln und für das L-Copolymer sogar zu einem Vorzeichenwechsel *aller* RDCs.

Für das Polyacetylen **PPA-L-Phe**^[87, 99] wurde statt einer rechtsgängigen Helix eine linksgängige bei 0 °C festgestellt, wobei diese Helixkonformation so instabil ist, dass bereits bei 20 °C kein Cotton-Effekt mehr zu beobachten ist. Dies hat einen Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung sowie einen Vorzeichenwechsel bei wenigen RDCs zufolge. Für das Aspartat-Copolymer wurde jedoch, unter Erhalt der Helix, mit dem Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung auch ein Vorzeichenwechsel *aller* RDCs beobachtet. Die Ursprünge für dieses Verhalten sind bis *dato* unklar, jedoch ist in allen Fällen eine Änderung der Orientierung zu beobachten. Es könnte spekuliert werden, dass diese thermoresponsiven Polymere auf Grund der Änderung der Temperatur eine Änderung der Phasenmorphologie erfahren, sodass letztendlich in den einzelnen Temperaturbereichen unterschiedliche flüssigkristalline Phasen vorliegen, die somit zu unterschiedlichen Orientierungen führen. Zur Überprüfung dieser Annahme müsste der Flüssigkristall polarisationsmikroskopisch in einem ausreichend starken Magnetfeld mit Änderung der Temperatur untersucht werden, sodass Änderungen in der Phasenmorphologie beobachtbar werden. Ein Zugang zu einer derartigen Apparatur ist jedoch nicht vorhanden.

Zum Vergleich, inwiefern sich diese thermoresponsiven Polymere unterscheiden werden die enantiodifferenzierenden Eigenschaften anhand von IPC 3 miteinander verglichen (vgl. Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10. Vergleich der enantiodifferenzierenden Eigenschaften von den thermoresponsiven Polyacetylenen und den thermoresponsiven Polyaspartaten in den verschiedenen Temperaturbereichen, mit unterschiedlichen Orientierungen. LTD (*low temperature domain*) bezieht sich bei den Polyacetylenen auf den Temperaturbereich 250-280 K, MTD (*medium temperature domain*) auf 280-305 K und HTD (*high temperature domain*) auf 305-316 K.

| Alignment-Medium | Lösungsmittel | (-)/-(+)-IPC |
|--|----------------------------|--------------|
| PPLA_LT_300K | TCE- <i>d</i> ₂ | 43.3° |
| PPLA_HT_383K | TCE- <i>d</i> ₂ | 19.1° |
| L-Copo_300K | TCE- <i>d</i> ₂ | 66.5° |
| L-Copo_312K | TCE- <i>d</i> ₂ | 60.8° |
| L-Copo_320K | TCE- <i>d</i> ₂ | 52.0° |
| L-Copo_330K | TCE- <i>d</i> ₂ | 17.2° |
| PPA-L-Abs ^[87] _300K ^[a] | CDCl ₃ | ~66° |
| PPA-L-Phe_LTD ^[87] | CDCl ₃ | ~46° |
| PPA-L-Phe_MTD ^[87] | CDCl ₃ | ~49° |
| PPA-L-Phe_HTD ^[87] | CDCl ₃ | ~78° |

[a] Für IPC 3 konnten bei 263 K die Tensoren auf Grund zu starker Orientierung nicht bestimmt werden.

Wie in Tabelle 4-10 aufgeführt, sind die enantiodifferenzierenden Eigenschaften der Polyaspartate ebenso herausragend wie die der Polyacetylene. Beim Vergleich der Enantiodifferenzierung in den verschiedenen Temperaturbereichen fällt zunächst auf, dass für die Polyaspartate mit steigender Temperatur eine Abnahme der Differenzierung einhergeht. Dies könnte darin begründet sein, dass bei höherer Temperatur mehr molekulare Bewegung vorliegt, dementsprechend die Wechselwirkung zwischen Analyt, Medium und Lösungsmittel deutlich geringer ist. Erstaunlicherweise kann die abnehmende Enantiodifferenzierung nicht mit dem Orientierungsgrad korreliert werden, da je nach Medium und Analyt der Orientierungsgrad (im Sinne von *D_a*) mit steigender Temperatur mal abnimmt und mal zunimmt (vgl. Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2). Beim Polyacetylen **PPA-L-Phe** nimmt die Enantiodifferenzierung mit steigender Temperatur zu und in der HTD wird trotz fehlendem Cotton-Effekt eine größere Enantiodifferenzierung beobachtet. Diese Aspekte bestärken die Vermutung, dass je nach Medium und Temperatur unterschiedliche Phasenmorphologien vorliegen können, welche zu unterschiedlicher Enantiodifferenzierung führen. Zudem scheint die Wechselwirkung zwischen Analyt, Medium und Lösungsmittel eine zentrale Rolle in dem LLC-basierten Orientierungsmedium-Ansatz zu spielen. Dies zeigt abermals die Komplexität dieses Themengebiets auf.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuartiger Orientierungsmedien, welche Anwendung in der RDC-basierten Strukturaufklärung finden sollen. Dies soll dazu beitragen, ein tiefergehendes Verständnis in Bezug auf Orientierungs- sowie Enantiodifferenzierungsprozesse zu erlangen. Hierzu wurden Polymere zwei verschiedener Klassen, zum einen die Polyphosphazene und zum anderen die Polyaspartate, synthetisiert.

Die höchst anspruchsvolle und bisher im Arbeitskreis THIELE nicht etablierte Synthese der Polyphosphazene zeigte, dass diese schwer kontrollierbar ist. Die Synthese des hochreaktiven Monomers **20** sowie dessen kationische Polymerisation zum Polydichlorphosphazen **7** konnten im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich kontrolliert werden. Allerdings führte die anschließende makromolekulare Modifikation am Polydichlorphosphazen **7** teilweise zu einer unvollständigen Substitution der Chloratome, sodass Sollbruchstellen im Polymer resultierten. Die in der kationischen Polymerisation eingestellten Kettenlängen konnten somit häufig nicht im substituierten Polymer gefunden werden. Die Größe des einzuführenden Rests ist für die makromolekulare Substitution ausschlaggebend, sodass mit zunehmender Größe des Rests die Anzahl der Fehlstellen zunimmt. Weiterhin entstand häufig das schwer abtrennbare, substituierte zyklische Trimer, welches nach jeder Synthese entfernt werden muss. Trotz dieser synthetischen Herausforderungen gelang die Synthese einiger Polyphosphazene mit den gewünschten Eigenschaften. So zeigten beispielsweise sowohl das langkettige (*R*)- als auch das (*S*)-Poly(binaphthoxy)phosphazen **13** einen Cotton-Effekt und lassen eine helikale Überstruktur vermuten, allerdings konnte für beide Polymere keine Flüssigkristallinität festgestellt werden. Der Ansatz, ein seitenketten-mesogen-basiertes Polyphosphazen zur Realisierung einer flüssigkristallinen Phase herzustellen, lieferte vielversprechende Ergebnisse. Das seitenketten-mesogen-basierte Polyphosphazen **12** zeigte Doppelbrechung in diversen deuterierten organischen Lösungsmitteln wie Toluol, THF und Chloroform. Darüber hinaus konnte mittels ^2H -NMR-Spektroskopie eine Anisotropie beobachtet werden. Bei einer Konzentration von 20 % (w/w) in Toluol konnte zwischen 315 K und 330 K eine Quadrupolaufspaltung von $\Delta\nu_Q = 4.5 \text{ Hz}$ ermittelt werden. Da es sich bei Polymer **12** laut Literatur^[134] um einen thermotropen Flüssigkristall handelt, ist es nicht verwunderlich, dass die Anisotropie temperaturabhängig ist. Dementsprechend wurde nicht das typische Verhalten eines lyotropen Flüssigkristalls beobachtet, denn die Anisotropie stellte sich erst bei höheren Temperaturen ein. Zur Überprüfung, ob die vorliegende Anisotropie für die Extraktion von RDCs ausreicht, wurde α -Pinen **40** in die LLC-Phase eingebracht. Letztendlich konnten RDCs $< 0.5 \text{ Hz}$ extrahiert werden, welche jedoch damit im Bereich des Mess- und Auswertefehlers liegen. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse für verschiedene Polymerchargen war nicht gegeben.

Polymercharge **12-2** zeigte sowohl Doppelbrechung als auch eine Quadrupolaufspaltung in ^2H -NMR-Spektren. Polymercharge **12-3** und **12-5** zeigten zwar Doppelbrechung, jedoch keine Quadrupolaufspaltung und für Polymercharge **12-4** war dementsgegen keine Doppelbrechung dafür aber eine Quadrupolaufspaltung von $\Delta\nu_Q = 2.0$ Hz bei 330 K und einer Konzentration von 30 % (w/w) in Toluol zu beobachten. Auf Basis dieser Ergebnisse muss gefolgert werden, dass die Polyphosphazene, trotz ihrer attraktiven Eigenschaften, keine geeignete Polymerklasse zur Anwendung als Orientierungsmedium darstellen. Dies ist im Speziellen auf ihre kaum erzielbare Reproduzierbarkeit zurückzuführen. Reproduzierbarkeit ist ein sehr wichtiger Punkt im Bereich der organischen Strukturaufklärung mittels RDC, da bereits Änderungen der Kettenlänge sowie der Temperatur und erst recht Änderungen der chemischen Zusammensetzung zu Unterschieden in den Orientierungseigenschaften führen. Dennoch weisen die Ergebnisse des Polyphosphazens **12** daraufhin, dass thermotrope Flüssigkristalle womöglich ebenfalls Anwendung als lyotrope Flüssigkristalle in der RDC-basierten Strukturaufklärung finden können.

Dem entgegen steht die Klasse der Polyaspartate. Die Synthese des D- und L-Homopoly- β -phenethylaspartats sowie die des D- und L-Copolymers Poly(benzyl) $_{0.49}$ (phenethyl) $_{0.51}$ aspartat konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt werden. Für beide Polyaspartat-basierten Polymere konnte zwischen 8 % und 15 % (w/w) beziehungsweise 25 % (w/w) sowohl in TCE- d_2 als auch in deuteriertem Chloroform ($c_{\text{krit}} = 10$ % (w/w)) und DCM- d_2 ($c_{\text{krit}} \sim 12$ % (w/w)) eine Anisotropie über Doppelbrechung sowie mittels ^2H -NMR-Spektroskopie beobachtet werden. Die präparierten LLC-Phasen liefern auch nach 1.5 Jahren reproduzierbare Ergebnisse. Das Homopoly- β -phenethylaspartat zeigt in TCE- d_2 ebenso wie in CDCl_3 eine hervorragende Eignung als Orientierungsmedium, da für IPC **3** und β -Pinen **2** schmale, gut separierte Signale im CLIP-HSQC-Spektrum vorliegen und die Enantiodifferenzierung in TCE- d_2 bei 300 K für IPC **3** $\beta = 43^\circ - 44^\circ$ und für β -Pinen **2** $\beta \sim 80.5^\circ$ beträgt. In deuteriertem Chloroform wird eine sehr ähnliche Enantiodifferenzierung erhalten wie in TCE- d_2 . Das Homopoly- β -phenethylaspartat zeigt somit die höchste Enantiodifferenzierung, welche bisher in einem Polypeptid beobachtet wurde. Die von ABE ET AL.^[182] beschriebene Helixinversion von PPLA zwischen 363 K und 383 K konnte ebenfalls mittels ^2H -Images, ^2H -, und Q.E.COSY-Spektren bestätigt werden. Diese Thermoresponsivität des Polyphenethylaspartats erlaubte die Messung zwei verschiedener Orientierungen bei zwei verschiedenen Helixkonfigurationen innerhalb derselben Probe bei zwei verschiedenen Temperaturen mit hoher Reproduzierbarkeit. Dementsprechend konnte festgestellt werden, dass sich das *low temperature*-Medium (300 K) und das *high-temperature*-Medium (393 K) wie diastereomere Medien verhalten. Im Fall von β -Pinen **2** konnte gezeigt werden, dass mit PPLA und PPDA in der LT- und HT-Form insgesamt vier diastereomere Medien vorliegen.

In der vorliegenden Arbeit konnte durch Copolymerisation von rechtsgängigem Polyphenethyl-L-aspartat mit dem linksgängigen Polybenzyl-L-aspartat die Helixinversionstemperatur von 373 K für das Homopoly- β -phenethylaspartat auf 306 K für das Copolymer gesenkt werden. Das

synthetisierte D- und L-Poly(benzyl)_{0,49}(phenethyl)_{0,51}aspartat zeichnet sich ebenfalls durch seine exzellenten Orientierungs- und Enantiodifferenzierungseigenschaften aus. Interessanterweise wurde für IPC **3** mit $\beta \sim 65^\circ$ eine höhere Enantiodifferenzierung im Copolymer in TCE-*d*₂ bei 300 K erhalten als für β -Pinen **2** mit $\beta \sim 50^\circ$, welches für Polypeptid-basierte Orientierungsmedien bisher nicht so beobachtet wurde. Dieses Resultat sowie die Ergebnisse von HIRSCHMANN^[260] auf Basis der Polybenzylaspartate zeigen, dass die enantiodifferenzierenden Eigenschaften nicht allein auf den sterischen Anspruch der Seitenkette zurückzuführen sind. Die von der Gruppe um SCHERAGA^[180] postulierten verschiedenen Anordnungen der Seitenketten im Verhältnis zum Polymerrückgrat spielen eventuell ebenso eine wichtige Rolle in Bezug auf die Helixzugänglichkeit von Analyten. Zum weiteren Verständnis des Orientierungsprozesses wären lösungsmittelabhängige Berechnungen der Seitenketten-Konformationen hilfreich. Ebenso besteht nach wie vor der allgemeine Bedarf, die Wechselwirkung des Analyten mit einem Orientierungsmedium zu simulieren. Diesbezüglich wäre interessant zu klären, ob ähnlich den von der Gruppe von THIELE^[261] kürzlich publizierten Beobachtungen von *intermolekularen* Wechselwirkungen mittels NOE eine Wechselwirkung zwischen Analyt und Medium ermittelt werden könnte, jedoch ist die Reichweite und Empfindlichkeit dieser Methode stark begrenzt.

Das Copolymer brilliert weiterhin durch eine hohe Kompatibilität gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen und Analyten. Ferner ist der mit der Helixinversion einhergehende Vorzeichenwechsel der Quadrupolaufspaltung, der RDCs sowie der Orientierungsdeskriptoren D_a und D_r , welcher für *alle* Analyten beobachtet wurde, ein bisher unbekanntes Phänomen. Die Differenz der RDCs vor und nach der Helixinversion ist dementsprechend maximal. Der Verlauf der Quadrupolaufspaltung lässt auch nach der Helixinversion auf weitere Veränderungen der LLC-Phase schließen. Daher wurde die LLC-Phase in den vier Bereichen (300 K, 312 K, 320 K und 330 K) untersucht und es resultierten vier verschiedene Orientierungen mit verschiedenen enantiodifferenzierenden Eigenschaften. Dies ist wahrscheinlich auf das Vorliegen vier verschiedener Phasenmorphologien zurückzuführen. Eine temperaturabhängige, polarisations-spektroskopische Untersuchung in Gegenwart eines Magnetfelds könnte dies klären. Inwiefern diese „Phasen“ voneinander linear unabhängige Orientierungen liefern, gilt es weiterhin zu prüfen. Hierbei könnte die SECONDA-Methode von BRÜSCHWEILER^[262] Abhilfe schaffen. Sofern diese Orientierungen voneinander linear unabhängig wären, bieten die Polyaspartate eine solide Basis für den Multi-Alignment-Medien-Ansatz nach TOLMAN,^[22, 24] sodass in Zukunft auf *a priori*-Strukturinformationen verzichtet werden könnte.

Ausgehend von den Beobachtungen von RESCH^[258] sollte das Orientierungsverhalten des Homopoly- β -phenethylaspartats sowie des Poly(benzyl)_{0,49}(phenethyl)_{0,51}aspartats bei Temperaturen unterhalb von 300 K untersucht werden. Ebenso muss geklärt werden, inwiefern sich die Helixinversionstemperaturen der LLC-Phasen in verschiedenen Lösungsmitteln ändern. Weiterhin sollte untersucht werden, ob das Homopoly- β -phenethylaspartat sowie das Poly(benzyl)_{0,49}(phenethyl)_{0,51}aspartat neben der Kompatibilität mit TCE-*d*₂, DCM-*d*₂ und CDCl₃

ebenso in anderen Lösungsmitteln eine stabile LLC-Phase ausbilden können. Zudem wäre interessant zu klären, ob **PBLG** in TCE- d_2 eine größere Enantiodifferenzierung zeigt als in $CDCl_3$, wie es für das Copolymer beobachtet wurde. Eine LLC-Phase von **PBLG** in TCE- d_2 würde zudem einen direkten Vergleich der Orientierungseigenschaften der beiden in dieser Arbeit synthetisierten Polyaspartate sowie des von HIRSCHMANN^[260] synthetisierten **PBLA** in TCE- d_2 erlauben. Die Beobachtung, dass IPC **3** und β -Pinen **2** in jeweils unterschiedlichen Medien die höchste Enantiodifferenzierung zeigen, sollte außerdem weiter untersucht werden. Dazu kann die Enantiodifferenzierung der beiden Analyten in LLC-Phasen aus Homopoly- β -phenethylaspartat, Poly(benzyl)_{0.49}(phenethyl)_{0.51}aspartat, Poly- γ -benzylglutamat sowie Poly- γ -ethylglutamat in den verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt werden. Die Untersuchung der beiden Analyten in verschiedenen copolymeren Zusammensetzungen des Poly(benzyl)_x-(phenethyl)_y aspartats könnte hierbei ebenso beitragen.

Zur Erweiterung des Repertoires an thermoresponsiven Orientierungsmedien kann zum einen die Copolymerisation des rechtgängigen Polyphenethyl-L-aspartats mit verschiedenen linksgängigen Poly-L-aspartaten wie beispielsweise Poly-*ortho*-chlorbenzylaspartat oder Poly-*meta*-methylbenzylaspartat^[263] erfolgen. Ebenso können, wie bereits erwähnt, die jeweiligen Anteile im Copolymer variiert werden, sodass eine bestimmte Helixinversionstemperatur erreicht wird.

Ebenso wäre in Zukunft interessant zu klären, ob durch die Helixinversion des Poly(benzyl)_{0.49}-(phenethyl)_{0.51}aspartats innerhalb weniger Kelvin und der damit einhergehenden unterschiedlichen Orientierungen, Informationen über molekulare Flexibilität erhalten werden können.

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation synthetisierten und charakterisierten Polyaspartate zeigen zum einen auf, dass Änderungen von kleinen Bausteinen am Polymer, Änderungen der Temperatur oder je nach Wahl des Lösungsmittels, ein großer Effekt bei den Orientierungsparametern sowie bei der Enantiodifferenzierung erzielt werden kann. Zum anderen eröffnen sie somit viele neue zukunftsweisende Möglichkeiten in der organischen Strukturaufklärung.

6 Experimenteller Teil

Dieses Kapitel ist in folgende Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt 6.1 sind die allgemeinen Arbeitsbedingungen aufgeführt, darauffolgend sind die experimentellen Details zur Synthese der Polyphosphazene gegeben und im dritten Abschnitt 6.2 sind die experimentellen Details zur Synthese der Polyaspartate aufgeführt. Zuletzt ist eine Übersicht zu den einzelnen flüssigkristallinen NMR-Proben detailliert dargelegt.

6.1. Allgemeine Arbeitsbedingungen

Chemikalien

Die zur Synthese eingesetzten Chemikalien wurden von den gängigen Chemikalienfachhändlern Sigma-Aldrich, ABCR, Carl Roth, VWR und Fisher Scientific sowie im Fall der Aminosäurederivate von Iris Biotech bezogen und in der Regel ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Wasserfreie Lösungsmittel wie THF, Chloroform, Dichlormethan, Toluol und DMF wurden in der Qualität „Extra Dry“ aus Septenflaschen mit Acroseal® gelagert über Molekularsieb, entnommen. Das in der NCA-Aufreinigung eingesetzte *n*-Hexan wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator getrocknet und abdestilliert. Für die Synthese der Polyphosphazene wurde häufig das THF über Natrium und Benzophenon getrocknet und abdestilliert.

Für Lösungsmittel und Amine,^[264] die in der Polymerisation der NCAs sowie bei der Polymerisation zu den Polyphosphazen eingesetzt wurden, erfolgte zusätzlich zur Trocknung und Aufreinigung eine Entgasung mittels dreifacher *freeze-pump-thaw*-Methode.

Bei der Präparation flüssigkristalliner Phasen wurde das verwendete CDCl_3 über CaH_2 destilliert oder aus Glasampullen entnommen. Das verwendete $\text{TCE-}d_2$ oder $\text{DCM-}d_2$ (aus Glasampullen) wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Arbeiten unter Inertbedingungen

Versuche unter Inertbedingungen wurden unter Verwendung von Argon der Qualität 5.0 als Schutzgas durchgeführt. Zum Arbeiten unter Schlenkbedingungen wurde das Argon über Cu_2O , Molsieb (4 Å) und Phosphorpentoxid mit Indikator Sicapent® von Wasser und Sauerstoff befreit. Die Polymerisationen der Polyaspartate wurden in einer Glovebox der Firma Braun unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Polymerisationen der Polyphosphazene erfolgten an der Schlenklinie. Alle Glasgeräte wurden vor dem Gebrauch dreifach Vakuum-flammgetrocknet.

Analytik

NMR-Spektren wurden entweder in der NMR-Routineabteilung an DRX 500, ARX 300 und AC 300 NMR-Spektrometern oder selbst an den folgenden Spektrometern gemessen: a) an einem Bruker Avance III HD mit 700.173 MHz Protonen-Resonanzfrequenz, ausgerüstet mit einem 5 mm QCI ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$, $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}/^{31}\text{P}$) Cryo-Probenkopf mit z-Gradient, b) an einem Bruker Avance III HD mit 600.3 MHz Protonen-Resonanzfrequenz, ausgerüstet mit einem TBI ($^1\text{H}/^{31}\text{P}$, BB) Probenkopf mit z-Gradient oder c) an einem Bruker Avance III HD mit 400.1 MHz Protonen-Resonanzfrequenz, ausgerüstet mit entweder einem 5 mm BBFO (^1H , BB/ ^{19}F) smart-Probenkopf mit z-Gradient oder ausgerüstet mit einem 10 mm PASEX- ^{13}C -Probenkopf mit erweitertem Temperaturbereich und z-Gradient. Die Referenzierung erfolgte über das Lösungsmittelsignal.^[265] Die ^{31}P -NMR-Spektren wurden ohne Phosphorsäure als interner Standard gemessen, sodass die ^{31}P -chemischen Verschiebungen nicht referenziert sind. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe des Software-Programms Topspin 3.5 der Firma Bruker. Die Nummerierung der Moleküle für die NMR-Auswertung ist unabhängig von der UPAC-Nummerierung der Verbindung.

IR-Spektren wurden im Festkörper an einem Alpha FTIR-Spektrometer der Firma Bruker mit Platinum-ATR-Modul aufgenommen.

Elementaranalysen wurden in der Routineabteilung an einem Vario EL der Firma Elementar gemessen.

MALDI-TOF-Spektren wurden in der Routineabteilung an einem *autoflex speed* TOF-Spektrometer von Bruker Daltonik entweder im Reflektor oder Linearen Anionen Modus aufgenommen.

Die **Dünnschichtchromatographie** erfolgte unter Verwendung von Kieselgelplatten SilG/UV254 der Firma Macherey-Nagel. Je nach Bedarf wurden die Dünnschichtchromatogramme mit wässriger Kaliumpermanganatlösung, ethanolischer Ninhydrinlösung oder schwefelsaurer Cer(IV)-Lösung angefärbt und mittels UV-Licht analysiert.

Die Bestimmung der **Drehwerte** wurde mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 unter Verwendung von 1 cm oder 0.01 mm Küvetten durchgeführt.

Circulardichroismus-Spektren wurden am Gerät J-810 der Firma Jasco mit einer Temperiereinheit (PTC-423S/15) aufgenommen. Die Analyse der Polyphosphazene erfolgte in einer 1 cm Küvette. Die Messung der Polyaspartate wurde bei einer Probenkonzentration von etwa 1 % (w/w) in TCE in einer 0.01 mm Küvette bei einer Messgeschwindigkeit von 200 nm/min durchgeführt. Auf Grund der geringen Dicke der Küvette liegt nur ein dünner Probenfilm vor, sodass das Lösungsmittel leicht verdunstet und somit die Probenkonzentration über längere Zeit nicht konstant bleibt. Somit kann keine absolute molare Elliptizität bestimmt werden, dennoch lässt sich der Drehsinn der Helices qualitativ ermitteln. Jede Messung wurde 6- bis 10-fach akkumuliert und dieses jeweils dreimal durchgeführt. Das Spektrometer liefert das

CD-Signal als Elliptizität θ_{CD} in Abhängigkeit der Wellenlänge λ und wurde in die molare Elliptizität $[\theta_{CD}]$ umgerechnet.^[266]

$$[\theta_{CD}] = \frac{\theta}{10 \cdot c \cdot d} = \frac{\theta \cdot M \cdot V}{10 \cdot m \cdot d} \quad \text{Gleichung 6-1}$$

$[\theta_{CD}]$: molare Elliptizität [$\text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$]

d: Schichtdicke der Küvette [cm]

θ_{CD} : Elliptizität

V: Volumen der Probenlösung [mL]

m: Masse der Probe [mg]

c: Konzentration der Probenlösung [$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]

M: Molmasse (einer Wiederholungseinheit) [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$]

Gelpermeationschromatographie (GPC) der synthetisierten Polymere erfolgte mit einer HPLC-Pumpe der Firma Jasco und drei verschiedenen Säulen und Lösungsmitteln: a) in DMF mit 0.5 % (w/w) LiBr mit zwei PSS GRAM (100 Å, 3000 Å) Säulen und einer Vorsäule bei 70 °C, einer Probenkonzentration von 1 mg/mL, einer Flussrate von 1 mL/min und einem Injektionsvolumen von 50 µL, b) in THF mit 0.1 % (w/w) TBAB mit einer PSS SDV (10⁶ Å) Säule und einer Vorsäule bei RT, einer Probenkonzentration von 1 mg/mL, einer Flussrate von 1 mL/min und einem Injektionsvolumen von 20 µL, c) in CHCl₃ mit drei PSS SDV (10⁷ Å, 10⁵ Å, 10³ Å) Säulen und einer Vorsäule bei 25 °C, einer Probenkonzentration von 1 mg/mL, einer Flussrate von 1 mL/min und einem Injektionsvolumen von 50 µL. Als Detektoren dienten ein UV975-Detektor (Jasco, 254 nm, 262 nm oder 258 nm) und ein RI 2031 plus Detektor (Jasco). Die Proben-lösungen wurden vor der Messung über einen 0.2 µm PTFE-Einmalfilter filtriert und die Kalibration erfolgte gegen Polystyrol (Standardkit der PSS Polymer Standards Service GmbH).

Beim **Zentrifugieren** kamen die Zentrifuge Rotanta 460 der Firma Hettich sowie eine modifizierte Handzentrifuge des Typs 1011 der Firma Hettich zum Einsatz.

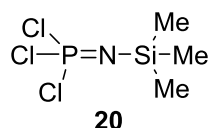
Zur **Gefriertrocknung** der Polymere wurde die Lyophilie ALPHA 2-4 LDplus der Firma Martin Christ verwendet.

Die **Laborjournalnummern** sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen in der Form MK-0X-0Y (Mira Schwab née Köberle) beziehungsweise MAH-0X-0Y (Bachelorand (X=1) und Masterand (X=2) Max Hirschmann), SJ-0X-0Y (Praktikantin (X=1) und Masterandin (X=2) Sharon Jeziorowski), JF-01-0Y (Bachelorand Jan Fährmann), MW-01-0Y (Bachelorand Matthias Karl Wernig), AH-01-0Y (Bachelorandin Alessa Scholz née Hofstädter) und SK-01-0Y (Sonja Kübelbeck) zugeordnet. Bei mehrfacher Versuchsdurchführung bezieht sich der fett markierte Laborjournaleintrag auf die vorliegende Versuchsbeschreibung, die in der Regel die optimierte ist.

6.2. Synthese der Polyphosphazene

Im Folgenden sind die jeweiligen Experimentnummern den einzelnen synthetisierten Verbindungen zugeordnet. Für weitere Synthesen zu den Polyphosphazenen sei auf die eigene Masterarbeit sowie auf die von mir betreuten Arbeiten verwiesen.^[157, 231-233]

6.2.1. Synthese von Trichlorotrimethylsilylphosphoranimin **20**

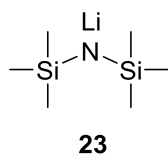


Nach Literaturvorschrift^[159] werden 12.3 g (70.0 mmol, 1.0 Äq.) Lithiumbistrimethylsilylamid **23** in einem ausgeheizten 500 mL Schlenk-Kolben in der Glovebox eingewogen, an die Schlenklinie gebracht und unter Kühlung in 150 mL absolutiertem *n*-Pentan (alternativ: Reaktion in absolutiertem Diethylether) gelöst und auf –10 °C gekühlt. Es erfolgt die tropfenweise Zugabe von 6.11 mL (69.3 mmol, 0.99 Äq.) frisch destilliertem PCl₃ **21** innerhalb von 20 Minuten. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung für 30 Minuten gerührt, bevor die tropfenweise Zugabe von 5.76 mL (70 mmol, 1.0 Äq.) frisch destilliertem SO₂Cl₂ **22** innerhalb von 20 Minuten erfolgt. Anschließend wird weitere 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wird das Lithiumchlorid unter Inertbedingungen über Celite abgetrennt, dreimal mit je 20 mL *n*-Pentan gewaschen und das Filtrat auf circa. 20 mL eingeeengt. Das verbliebene Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt viermal bei 1.3 · 10⁻¹ mbar und maximal 30°C überkondensiert. Es werden 11.7 g (52.0 mmol, 74 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten (teilweise durch bereits initiierte Polymerisation mit Polydichlorphosphazen **7** verunreinigt).

³¹P-NMR (162 MHz, DCM; 300K): δ = –58 ppm

MK-02-02, MK-02-11, MK-02-14, MK-02-18, MK-02-19, MK-02-21, MK-02-25, **MK-02-30**, MK-02-35, MK-02-46, MK-02-54

6.2.2. Synthese von Lithiumbistrimethylsilylamid **23** (*in situ*)

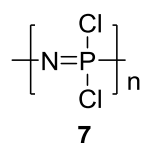


In Anlehnung an die Literatur^[267-268] werden 10.1 g (62.8 mmol, 1.0 Äq.) des frisch destillierten Hexamethyldisilazan **24** in einem ausgeheizten Zweihalskolben mit Tropftrichter in 60 mL frisch destilliertem *n*-Hexan vorgelegt und auf –80 °C gekühlt. Es werden 24.1 mL (62.8 mmol, 1.0 Äq.) einer frisch geöffneten 2.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan zugetropft. Nach Entfernen des

Kältebads entsteht ein weißer bis farbloser Niederschlag. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur geht der Niederschlag in Lösung. Das Lösungsmittel wird abkondensiert und es werden weiße bis farblose Kristalle erhalten. Nach Trocknung im Vakuum werden 10.2 g (97 %) des Produkts **23** als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

MK-02-13, MK-02-16, MK-02-17, MK-02-20, MK-02-22, MK-02-28, MK-02-29

6.2.3. Synthese von Polydichlorphosphazen 7

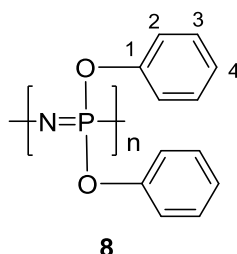


In Anlehnung an die Literatur^[150, 158, 225, 227] werden 8.9 mL (52.0 mmol, 1.0 Äq.) Trichloro-trimethylsilylphosphoranimin **20** in 50 mL trockenem Toluol (alternativ Reaktion in DCM_{abs}) gelöst. Durch Zugabe von 2.43 mL einer 0.00856 M Initiatorlösung aus frisch sublimiertem PCl₅ in Toluol_{abs} wird die Polymerisation gestartet. Hierbei beträgt die Konzentration des Initiators in der Lösung 2.70 mmol/L. Bei Zugabe der Initiatorlösung wird die Reaktionslösung kurzzeitig weißlich trüb und klart anschließend wieder auf. Die Reaktionslösung wird 48 h bei RT gerührt und nach Einengen wie erhalten weiterverwendet. Das Produkt beinhaltet zwischen 0 % und circa 25 % zyklisches Trimer **18** (³¹P-NMR: δ = +20 ppm).

³¹P-NMR (162 MHz, Toluol; 300K): δ = -18 ppm

MK-02-03, MK-02-12, MK-02-15, MK-02-27, MK-02-31, **MK-02-36**, MK-02-47, MK-02-55

6.2.4. Synthese von Poly(bisphenoxy)phosphazen 8



Es erfolgt die *in situ*-Darstellung des Natriumphenolats. Hierzu werden unter Inertbedingungen 15.36 g (163 mmol, 4.0 Äq.) Phenol in einem 500 mL-Dreihalskolben in 140 mL trockenem THF gelöst und 3.75 g (163 mmol, 4.0 Äq.) Natrium zugegeben, zwei Stunden bei RT gerührt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. In Anlehnung an die Literatur^[269] wird auf den Dreihalskolben

ein Wasserabscheider aufgesetzt und zu dem Natriumphenolat 160 mL Dioxan_{abs} dazu gegeben. Die eingegangene Reaktionslösung aus der Synthese des Polydichlorphosphazens **7** (40.8 mmol, 1.0 Äq.) wird dann mittels Spritze zu dem Natriumphenolat gegeben und die Reaktionsmischung fängt an zu Sieden. Anschließend werden 110 mL Diglyme hinzugegeben, wobei sich die Farbe der Reaktionsmischung von cremefarben zu rosa ändert. Die Reaktionsmischung wird für 18 h zum Rückfluss erhitzt, sodass das Toluol und Dioxan entfernt wird. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch abgekühlt und in 800 mL destilliertes Wasser gegeben, wobei ein weißer, flockiger Feststoff ausfällt. Der Feststoff wird abzentrifugiert und zweimal aus THF in Wasser, einmal aus THF in *n*-Hexan und einmal aus THF in Ethanol gefällt und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Allerdings ließ sich das Produkt nicht vollständig in THF lösen und musste erwärmt werden. Auf diese Weise werden 4.9 g (46 % Ausbeute bezogen auf Cl₃P=NSiMe₃) des Poly(bisphenoxy)phosphazenen **8** erhalten (teilweise quervernetzt).

³¹P-NMR (162 MHz, THF-d₈; 300K): δ = -22 ppm

¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈; 300K): δ = 6.8-7.0 (br, 1-H₂, 2-H₄, 3-H₄, 4-H₂) ppm

Elementaranalyse: C₁₂H₁₀O₂NP

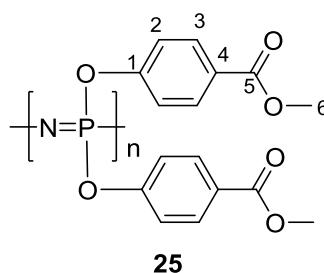
gefunden: N: 6.02% C: 61.94% H: 4.26%

berechnet: N: 4.25% C: 62.3% H: 3.67%

GPC (in THF): M_n = 2.2 · 10⁴ g/mol, M_w = 6.0 · 10⁴ g/mol, PDI = 1.12

MK-02-05, MK-01-08, MK-01-17, MK-01-18

6.2.5. Synthese von Poly(bis-4-hydroxymethylbenzoat)phosphazenen **25**^[138, 231]



Es erfolgt die *in situ*-Darstellung des Natrium-4-(methoxycarbonyl)phenolats. Hierzu werden in einem 250 mL Schlenkkolben 4.08 g (27.0 mmol, 1.0 Äq.) 4-Hydroxybenzoesäuremethylester unter Inertbedingungen in 80 mL trockenem THF gelöst und 0.62 g (27.0 mmol, 1.0 Äq.) Natrium zugegeben, zwei Stunden bei RT gerührt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. In Anlehnung an die Literatur^[138] werden zu der cremefarbenen Reaktionsmischung 11.7 mmol (1.0 Äq) des Polydichlorphosphazens **7** mittels Spritze hinzugegeben und 20 Minuten bei RT

gerührt. Der Reaktionsansatz wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf die Hälfte des Volumens eingengt und unter kräftigem Rühren tropfenweise in 500 mL Wasser gegeben. Der Feststoff wird abzentrifugiert, getrocknet und erneut in THF gelöst und tropfenweise in 500 mL Wasser gefällt. Dieser Vorgang wird noch dreimal wiederholt. Das Produkt **25** wird als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 2.13 g (6.1 mmol, 52%) gewonnen. (alternativ: Synthese anstatt der *in situ*-Darstellung des Alkoholats wurde K₂CO₃ als Base zur Deprotonierung von 4-Hydroxybenzoesäuremethylester verwendet, was jedoch fast ausschließlich das entsprechende Trimer lieferte)

¹H-NMR (400 MHz, THF-*d*₈, 300K): δ = 3.84 (br, 6-H₆) 6.88-7.60 (br, 2-H₄, 3-H₄) ppm.

³¹P-NMR (162 MHz, THF-*d*₈, 300K): δ = -20.2 ppm.

Elementaranalyse (SJ-01-07): C₁₆H₁₄O₆NP

gefunden: N: 3.84 % C: 55.3 % H: 4.37 %

berechnet: N: 4.03 % C: 55.34 % H: 4.06 %

Elementaranalyse (MAH-01-16): C₁₆H₁₄O₆NP

gefunden: N: 4.02 % C: 55.72 % H: 4.82 %

berechnet: N: 4.03 % C: 55.34 % H: 4.06 %

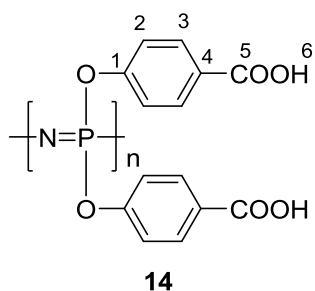
MALDI-TOF-Spektren siehe Anhang

IR (KBr-Pressling)(MAH-01-16): $\tilde{\nu}$ = 2955 (C–H); 1725 (C=O); 1604, 1508 (Ringschwingung);
1283 (C–O); 1209 (N=P); 937 (P–OC); 858 (P=N–P);
548 (N=P–O) cm⁻¹

GPC (c = 0.5 g/L; UV-Detektor)(MAH-01-16): M_w = 2.46 · 10⁴ g/mol (DP = 71); PDI = 1.43

SJ-01-06, SJ-01-07, MK-02-49, MAH-01-16^[231]

6.2.6. Synthese von Poly(bis(4-carboxyphenoxy))phosphazen 14



Entschützung mit NaOH

In Anlehnung an die Literatur^[235] werden 3.84 g (96 mmol, 30.0 Äq) NaOH in 80 mL Wasser gelöst und mit 80 mL THF versetzt. Es werden 1.11 g (3.20 mmol, 1.0 Äq) Polymer **25** in 40 mL THF gelöst, langsam zur NaOH-Lösung hinzuge tropft und bei Raumtemperatur für 40 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird unter vermindertem Druck auf ein Restvolumen von etwa 8 mL eingeeengt. Die Lösung wird gegen Wasser 72 h dialysiert. Die Lösung wird mit 10 M Salzsäure angesäuert und der entstandene weiße Feststoff wird zentrifugiert und zweimal mit 30 mL Wasser gewaschen, erneut zentrifugiert und anschließend mit 20 mL Wasser suspendiert und lyophilisiert. Das Produkt **14** wird mit einer Ausbeute von 150 mg (0.47 mmol, 15%) erhalten (verunreinigt mit analogen zyklischem Trimer ³¹P-NMR: $\delta = +8.9$ ppm).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 300K): $\delta = 6.62\text{--}7.67$ (m, 2-H₄, 3-H₄), 12.60 (br, 6-H₁) ppm.

³¹P-NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, 300K): $\delta = -20.8$ ppm.

SJ-01-09

Entschützung mit Kalium-*tert*-butylat

In Anlehnung an die Literatur^[236] werden 9.12 g (81.3 mmol, 30.0 Äq) Kalium-*tert*-butylat in 140 mL THF vorgelegt und mit 0.39 mL (21.7 mmol, 8 Äq) Wasser versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 0.94 g (2.71 mmol, 1.0 Äq) Polymer **25** in 40 mL THF gelöst und langsam zum Reaktionsansatz hinzuge tropft. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und bei Raumtemperatur für 40 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird unter vermindertem Druck auf ein Restvolumen von etwa 15 mL eingeeengt. Die Lösung wird 72 h gegen Wasser dialysiert. Die Lösung wird mit einer 10 M Salzsäure angesäuert, der entstandene beige Feststoff abzentrifugiert und dreimal mit 30 mL Wasser gewaschen, erneut zentrifugiert und anschließend mit 20 mL Wasser suspendiert und lyophilisiert. Das Produkt **14** wird mit einer Ausbeute von 240 mg (0.75 mmol, 28 %) erhalten (verunreinigt mit dem analogen zyklischem Trimer ³¹P-NMR: $\delta = +8.9$ ppm).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 300K): $\delta = 6.55\text{--}7.33$ (br, 2- H_4 , 3- H_4) ppm

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, D_2O , 300K): $\delta = -20.3$ ppm.

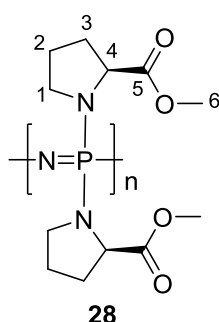
Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{NP}$

gefunden: N: 4.47 % C: 49.23 % H: 4.03 %

berechnet: N: 4.39 % C: 52.67 % H: 3.16 %

SJ-01-08

6.2.7. Synthese von Poly(bis(*S*)-prolinmethylester)phosphazen 28



In Anlehnung an die Literatur^[237] werden 6.5 mL (46.3 mmol, 9.9 Äq.) Triethylamin in 25 mL THF_{abs} suspendiert und zu der eingeeengten Reaktionslösung des Polydichlorphosphazens **7** (4.7 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Zu dieser Lösung werden 1.94 g (15.0 mmol, 3.2 Äq.) Prolinmethylester zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung erwärmte. Diese Suspension wird 22 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eingeeengt, aus THF in *n*-Hexan und aus THF in Wasser gefällt. Der präzipitierte Feststoff wird in DMSO gelöst und lyophilisiert. Auf diese Weise werden 195 mg des weißen Produkts **28** (14 % bezogen auf das Monomer) erhalten.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, THF, 300K) aus der Reaktionslösung: $\delta = +12.7$ ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3 , 300K): kein Signal.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, THF-d_8 , 300K): $\delta = -5.0$ (br)ppm.

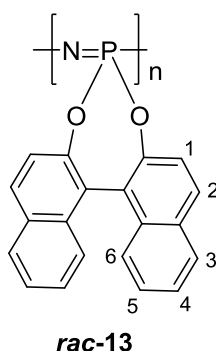
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 1.5\text{--}2.0$ (br, 2- H_4), $2.0\text{--}2.5$ (br, 3- H_4), $3.3\text{--}3.6$ (br, 1- H_4), $3.6\text{--}3.8$ (br, 6- H_6), $4.2\text{--}4.8$ (br, 4- H_2) ppm.

GPC ($\text{DMF}+0.5\%$ (w/w) LiBr) = $M_w = 7.0 \cdot 10^3$ g/mol, PDI = 1.33

Drehwert (293 K, DMSO, $c = 18.2$ mg/mL): $[\alpha] = -165^\circ \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$

MK-02-41, MAH-01-08^[231], MAH-01-20^[231]

6.2.8. Synthese von *rac*-Poly(binaphthoxy)phosphazen 13



Synthese über Cäsiumcarbonat:^[231]

In Anlehnung an die Literatur^[270] werden 25 mL THF_{abs}, 2.02 g (7.1 mmol, 1.5 Äq.) *rac*-Binol und 6.93 g (21.1 mmol, 4.5 Äq.) Cäsiumcarbonat in einem ausgeheizten 100 mL Schlenkkolben vorgelegt und 10 mL (4.7 mmol bezogen auf das Monomer **20**, 1.0 Äq.) des eingekengten in 20 mL THF_{abs} gelöstem Polydichlorphosphazen **7** hinzugespritzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend langsam in 800 mL Wasser gegossen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und zweimal mit 50 mL *iso*-Propanol und 50 mL Diethylether gewaschen. Der Feststoff wird erneut in THF gelöst, in Wasser gefällt, abfiltriert und aus DMSO lyophilisiert.

³¹P-NMR (162 MHz, THF, 300K) aus der Reaktionslösung: kein Signal

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 6.0–8.5 (br, 1-6-H₁₂) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ = 3057 (C–H); 1590, 1508 (Ringschwingung); 1312 (C–OP); 1219 (N=P); 1071, 964 (P–OC); 813 P=N–P; 571 (N=P–O) cm⁻¹

Drehwert (293 K; CHCl₃; c = 0.5 mg/mL): $[\alpha] = -4^\circ \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$

MAH-01-11^[231], MK-02-32

Synthese über das Natriumsalz:^[231]

Zu dem *in situ*-dargestellten Natriumsalz aus 2.02 g (7.1 mmol, 1.5 Äq.) rac-Binol und elementarem Natrium werden 2 mL (4.7 mmol bezogen auf Monomer **20**, 1.0 Äq.) des eingeeengten Polydichlorphosphazens **7** in DCM gegeben und für 66 h zum Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird in Wasser gefällt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, in THF aufgenommen und in *n*-Hexan gefällt. Das Polymer wurde als rosafarbener Feststoff erhalten.

³¹P-NMR (162 MHz, THF, 300K) aus der Reaktionslösung: kein Signal

³¹P-NMR (162 MHz, THF-d₈, 300 K): kein Signal

¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈, 300 K): δ = 5.0–9.0 (br, 1-6-H₁₂) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ = 1623, 1508 (Ringschwingung); 1318 (C–OP); 1220 (N=P); 1071, 965 (P–OC); 813 (P=N–P); 571 (N=P–O) cm⁻¹

GPC (c = 0.5 g/L; UV-Detektor): M_w = 1.48 · 10⁴ g/mol; PDI = 1.61

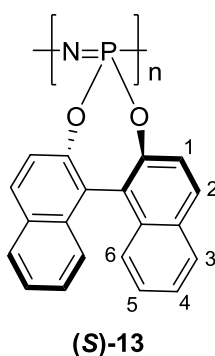
Elementaranalyse von MK-02-43: C₂₀H₁₂O₂NP

gefunden: N: 3.24 % C: 73.88 % H: 4.25 %

berechnet: N: 4.25 % C: 72.95 % H: 3.67 %

MAH-01-17^[231], MK-02-43

6.2.9. Synthese von (*S*)-Poly(binaphtoxy)phosphazenen **13**



In Anlehnung an die Literatur^[270] werden 9.25 mL (8.8 mmol bezogen auf das Monomer **20**, 1.0 Äq.) des Polydichlorphosphazens **7** in Toluol zu einer Suspension aus 3.0 g (10.5 mmol, 1.2 Äq.) (*S*)-Binol **30** (aus Racematspaltung MK-02-48 mit 89 % ee) und 11.4 g (35.0 mmol, 4.0 Äq.) Cäsiumcarbonat in 50 mL THF_{abs} gespritzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird sehr langsam in 1.5 L Wasser gegossen und der weiße Niederschlag abzentrifugiert und im HV getrocknet. Der weiße Feststoff wird in 600 mL THF gelöst (klare

Lösung) und so lange Lösungsmittel im Vakuum entfernt bis das Polymer wieder beginnt auszufallen. Diese Lösung wird in 1.5 L Wasser gefällt, wobei ein fadenartiger Feststoff ausfällt, jedoch ebenso eine Trübung auftritt, weshalb der Niederschlag erneut abzentrifugiert und im HV getrocknet wird. Der weiße Feststoff wird über Nacht in 400 mL THF gelöst, sodass eine klare Lösung erhalten wird. Diese Lösung wird eingengt bis das Polymer beginnt auszufallen und in 1.5 L *iso*-Propanol gefällt, wobei das Polymer als feiner weißer Niederschlag ausfällt. Dieser wird abzentrifugiert und im HV getrocknet. Auf diese Weise werden 2.26 g (78 % bezogen auf das Monomer) eines weißen Feststoffs erhalten.

^{31}P -NMR (162 MHz, THF, 300K) aus der Reaktionslösung: kein Signal

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , 300K): kein Signal.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300K): δ = 5-9 (br, 1-6- H_{12}) ppm.

GPC (THF+0.1 % (w/w) TBAB) = $M_w = 1.48 \cdot 10^5$ g/mol, $M_n = 1.33 \cdot 10^5$ g/mol, PDI = 1.11

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NP}$

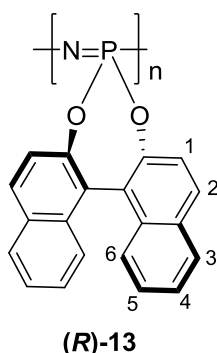
gefunden: N: 4.11 % C: 72.45 % H: 3.78 %

berechnet: N: 4.25 % C: 72.95 % H: 3.67 %

CD-Spektren: siehe Abbildung 4-4

MK-02-56

6.2.10. Synthese von (*R*)-Poly(binaphthoxy)phosphazen 13



In Anlehnung an die Literatur^[270] werden 9.2 mL (8.8 mmol bezogen auf das Monomer **20**, 1.0 Äq.) des Polydichlorphosphazens **7** in Toluol zu einer Suspension aus 3.0 g (10.5 mmol, 1.2 Äq.) (*R*)-Binol **30** (aus Racematspaltung MK-02-48 mit 85 % ee) und 14.7 g (45.1 mmol, 5.1 Äq.) Cäsiumcarbonat in 40 mL THF_{abs} und 30 mL $\text{Dioxan}_{\text{abs}}$ gespritzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird sehr langsam in 1.5 L Wasser gegossen und der

weiße Niederschlag abzentrifugiert und im HV getrocknet. Der weiße Feststoff wird in 800 mL THF gelöst (leicht trübe Lösung) und so lange Lösungsmittel im Vakuum entfernt bis das Polymer beginnt weiter auszufallen. Diese Lösung wird in 1.5 L Wasser gefällt, wobei ein fadenartiger Feststoff ausfällt, jedoch ebenso eine Trübung auftritt, weshalb der Niederschlag erneut abzentrifugiert und im HV getrocknet wird. Der weiße Feststoff wird über Nacht in 800 mL THF gelöst, jedoch wird eine leicht trübe Lösung erhalten. Diese Lösung wird eingengt bis das Polymer beginnt weiter auszufallen und in 1.5 L *iso*-Propanol gefällt, wobei das Polymer als feiner weißer Niederschlag ausfällt. Dieser wird abzentrifugiert und im HV getrocknet. Auf diese Weise werden 1.55 g (53 % bezogen auf das Monomer) eines weißen Feststoffs erhalten.

³¹P-NMR (162 MHz, THF, 300K) aus der Reaktionslösung: kein Signal

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃, 300K): kein Signal.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 5-9 (br, 1-6-H₁₂) ppm.

GPC (THF+0.1 % w/w TBAB) = $M_w = 2.25 \cdot 10^5$ g/mol, $M_n = 1.59 \cdot 10^5$ g/mol, PDI = 1.4

Drehwert (295 K, DMSO, c = 10.6 mg/mL): $[\alpha] = -22.4^\circ \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$

CD-Spektren: siehe Abbildung 4-4

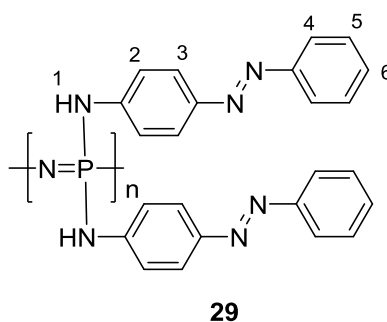
Elementaranalyse: C₂₀H₁₂O₂NP

gefunden: N: 4.04 % C: 72.52 % H: 3.71 %

berechnet: N: 4.25 % C: 72.95 % H: 3.67 %

MK-02-57

6.2.11. Synthese von Poly(bis-*E*-4-phenylazoanilin)phosphazenen **29**^[231]



30 mL THF_{abs}, 6.5 mL TEA (46.3 mmol, 9.85 Äq.) und 2.22 g Anilingelb (11.3 mmol, 2.40 Äq.) werden in einem 100 mL Schlenkkolben vorgelegt. Dazu werden 2.5 mL (4.7 mmol bezogen auf Monomer **20**, 1.0 Äq.) des eingengten Polydichlorphosphazens **7** aus Ansatz MAH-01-18

gegeben. Die Suspension wird 90 h bei RT gerührt, filtriert und das Filtrat eingengt. Es wird je zweimal von THF in Wasser und zweimal von THF in *n*-Hexan gefällt. 1.34 g Produkt **29** (65 % Ausbeute bezogen auf Monomer **20**) werden als rotbrauner Feststoff erhalten (verunreinigt mit freiem Anilingelb).

^{31}P -NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): δ = -14 bis 0 ppm

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): δ = 3.8–5.5 (1- H_2 , br), 6.7–8.5 (2,3- H_8 , 4,5,6- H_{10} , br) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ = 3383 (N–H); 1599, 1506 (Ringschwingung); 1227 (N=P); 833 (P=N–P) cm^{-1}

GPC (c = 1.0 g/, UV-Detektor): M_w = $8.36 \cdot 10^3$ g/mol, PDI = 1.45

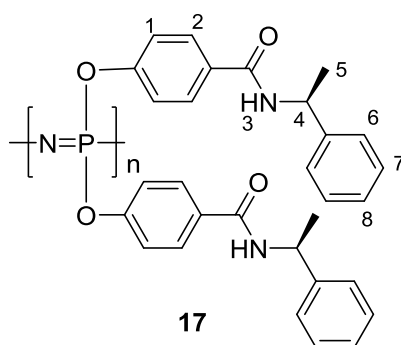
Elementaranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{P}$

gefunden: N: 20.25 % C: 63.65 % H: 5.14 %

berechnet: N: 22.41 % C: 65.9% H: 4.61 %

MAH-01-21^[231]

6.2.12. Synthese von Poly(bis[4-(1-(*S*)-phenethyl)carbonyl]phenoxy)phosphazen 17



Synthese über makromolekulare Amidkupplung am Polymer **14**:

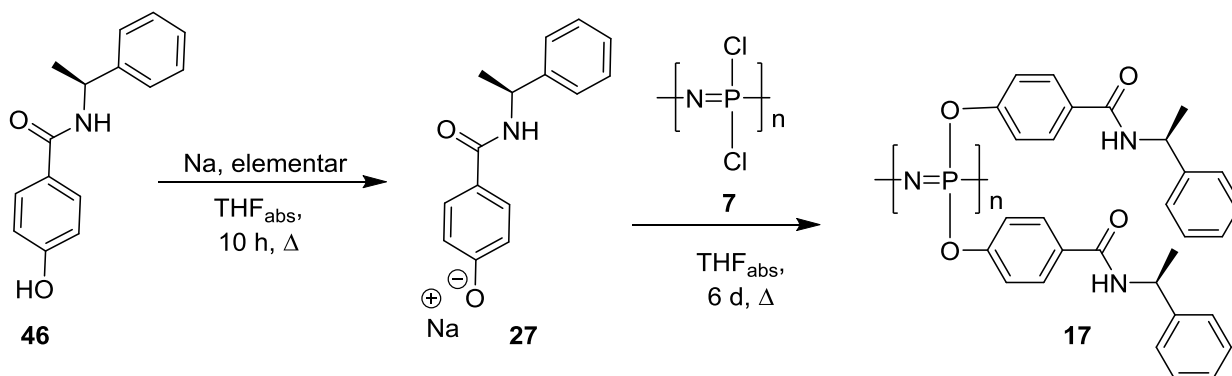
In einem 100 mL Schlenkkolben werden 220 mg (0.689 mmol, 1.0 Äq.) Polymer **14** in 15 mL DMSO_{abs.} gelöst, 123 mg (0.758 mmol, 1.1 Äq.) 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) hinzugegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 89 μL (0.696 mmol, 1.01 Äq.) (*S*)- α -Methylbenzylamin hinzugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Die flüchtigen Komponenten werden im HV entfernt und es werden wenige Milligramm des Produkts **17** als weiß-gelblicher Feststoff erhalten (verunreinigt durch (*S*)- α -Methylbenzylamin).

^{31}P -NMR (162 MHz, DMSO- d_6 , 300K): $\delta = -20.8$ ppm.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300K): $\delta = 1.32$ (s, 5- H_6), 5.00 (br, 4- H_2), 6.84-7.45 (m, 1- H_4 , 2- H_4 , 6- H_4 , 7- H_4 , 8- H_2), 8.50 (br, 3- H_2) ppm.

SJ-01-10

Synthese über makromolekulare Substitution am Polydichlorphosphazen **7** ^[157, 231]



Schema 6-1: In situ Darstellung des Natriumsalzes **27**, welches anschließend in der makromolekularen Substitutionsreaktion am Polydichlorphosphazen **7** zum Polyphosphazen **17** eingesetzt wird.

Zu dem *in situ*-dargestellten Natriumsalz **27** aus 1.0 Äquivalenten des Amids **X46** und 1.0 Äquivalenten elementarem Natrium in $\text{THF}_{\text{abs.}}$, welches über Nacht zum Rückfluss erhitzt wurde, werden 2.5 mL (4.7 mmol bezogen auf Monomer **20**; 1.0 Äq.) des eingedampften Polydichlorphosphazens **7** aus Ansatz MAH-01-22 gegeben und die Mischung für sechs Tage zum Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft und in Wasser gefällt. Der ausgefallene Feststoff konnte aufgrund der schlechten Löslichkeit nicht aus THF gefällt werden. Es werden 2.8 g Produkt **17** (116 % Ausbeute bezogen auf Monomer **20**) als weißer Feststoff erhalten (verunreinigt durch zyklisches Trimer ^{31}P -NMR: $\delta = +9.0$ ppm).

^{31}P -NMR (162 MHz, CHCl_3/TFA , 300 K): $\delta = -22.2$ ppm

^1H -NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TFA}-d_1$, 300 K): $\delta = 1.43$ (5- H_6 , s), 5.02 (4- H_2 , s), 6.5–7.67 (1, 2, 6, 7, 8- H_{18} , m), 8.0 (3- H_x) ppm.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu} = 3354$ (N-H); 2976 (C-H); 1609 (C=O); 1506 (Ringschwingung); 1220 (N=P); 846 (P=N-P) cm^{-1}

Drehwert (293 K, CHCl_3/TFA , $c = 18.9$ mg/mL): $= +51^\circ \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$

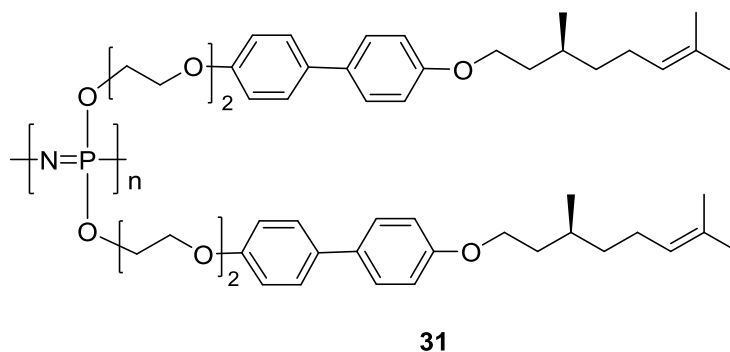
Elementaranalyse: C₃₀H₂₈O₄N₃P

gefunden: N: 6.41 % C: 70.41 % H: 5.91 %

berechnet: N: 8.0 % C: 68.56 % H: 5.37%

MK-01-42, MAH-01-25^[231]

6.2.13. Synthese von Poly(4'-[(*S*)-citronellyl]-[1,1'-biphenyl]-4-(ethoxy)ethoxy)phosphazen 31^[233]



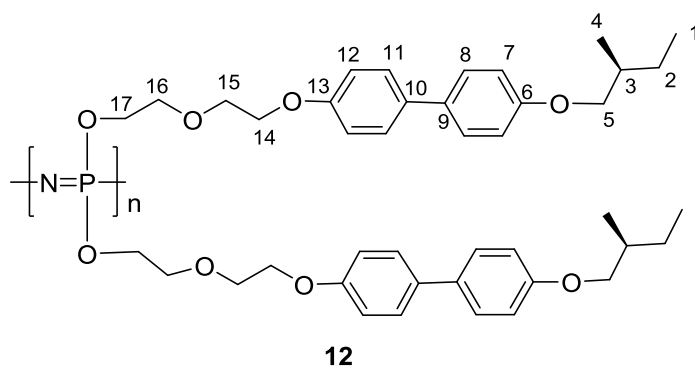
Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-17) zu entnehmen.

Elementaranalyse: C₅₂H₇₀O₈NP

gefunden: N: 1.64 % C: 70.81 % H: 8.04 %

berechnet: N: 1.61 % C: 71.95 % H: 8.13 %

6.2.14. Synthese von Poly(-4'-[(*S*)-(2-methylbutoxy)]-[1,1'-biphenyl]-4-(ethoxy)ethoxy)phosphazen 12^[232-233]



Zu dem *in situ*-dargestellten Natriumsalz **32** (14.52 mmol, 2.3 Äq.) des Biphenyls **33** (Synthese siehe Abschnitt 6.2.19 - 6.2.22) in 160 mL THF_{abs.} aus Reaktionsansatz SJ-02-21 werden 6.31 mmol (1.0 Äq.) Polydichlorphosphazen **7** aus Ansatz SJ-02-19 gelöst in 6 mL THF_{abs.}

hinzugespritzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Es wird eine hellgelbliche Suspension erhalten. Nach Abkühlen wird der Ansatz auf etwa die Hälfte des Volumens am Rotationsverdampfer eingengt und unter kräftigem Rühren tropfenweise in 500 mL Wasser gegeben. Es fällt ein weißer Feststoff aus. Die Suspension wird zentrifugiert (15 min, 3000 rpm), die überstehende Lösung abdekantiert und der Feststoff in THF aufgenommen. Ein Teil, der nicht in Lösung geht, wird als Feststoff abgetrennt und verworfen (vermutlich quervernetztes, unlösliches Polymer). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Feststoff im Vakuum getrocknet. Die weitere Aufreinigung erfolgte durch Fällern aus warmen THF in Wasser (dreimal), Ethanol (einmal) und *n*-Hexan (einmal). Das Produkt **12** wird als farbloser, leicht gelblicher Feststoff mit einer Ausbeute von 362 mg (0.49 mmol, 8 %) gewonnen.

| Polymer | Farbe | $\delta^{31}\text{P}$ von 12 [ppm] | Trimeranteil im Produkt ^[b] | Molekulargewicht |
|-------------|----------|--|---|--|
| 12-1 | rot | -14 - +7 | 0 | $M_w = 7.0 \cdot 10^4$ g/mol $M_n = 3.0 \cdot 10^3$ g/mol |
| 12-2 | gelblich | -14 - +7 | 0 | $M_w = 1.2 \cdot 10^5$ g/mol $M_n = 6.5 \cdot 10^3$ g/mol |
| 12-3 | gelblich | -9.5 | <1 % | $M_w = 7.5 \cdot 10^5$ g/mol $M_n = 6.7 \cdot 10^2$ g/mol |
| 12-4 | gelblich | kein Signal | 0 | $M_w = 2.2 \cdot 10^5$ g/mol $M_n = 4.5 \cdot 10^4$ g/mol |
| 12-5 | farblos | -9.5 | Ca. 27 % | $M_w = 1.5 \cdot 10^3$ g/mol $M_n = 1.9 \cdot 10^3$ g/mol |

[b] mittels ^{31}P -NMR abgeschätzter Anteil an substituiertem Trimer im Produkt **12** bei $\delta(^{31}\text{P}) = +16.5$ ppm (nicht quantitativ)

Elementaranalyse SJ-02-12 (12-1): $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{NP}$

gefunden: N: 4.34 % C: 51.75 % H: 6.58 %

berechnet: N: 1.91 % C: 68.93 % H: 7.44 %

Elementaranalyse SJ-02-23 (12-2): $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{NP}$

gefunden: N: 2.72 % C: 63.19 % H: 6.98 %

berechnet: N: 1.91 % C: 68.93 % H: 7.44 %

Elementaranalyse SJ-02-29 (12-3): $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{NP}$

gefunden: N: 2.04 % C: 66.93 % H: 7.17 %

berechnet: N: 1.91 % C: 68.93 % H: 7.44 %

Elementaranalyse MW-01-16 (12-4): C₄₂H₅₄O₈NP

gefunden: N: 1.07 % C: 66.85 % H: 7.70 %

berechnet: N: 1.91 % C: 68.93 % H: 7.44 %

Elementaranalyse MW-01-22 (12-5): C₄₂H₅₄O₈NP

gefunden: N: 2.04 % C: 67.48 % H: 7.30 %

berechnet: N: 1.91 % C: 68.93 % H: 7.44 %

SJ-02-12 (12-1): Zuordnung über 2D-NMR-Spektren

¹H-NMR (600 MHz, THF-d₈, 300K): δ = 0.60-1.04 (1,4-H₁₂, br), 1.11-1.32 (2-H₂, br), 1.42-1.67 (2-H₂, br), 1.73- 1.92 (3-H₂, br), 3.6-4.6 (5,14,15,16,17-H₂₀, br), 6.4-7.0 (7,12-H₄, br), 7.0-7.6 (8,11-H₄, br) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, THF-d₈, 300K): δ = 11.9 (1-C), 17.0 (4-C), 27.2 (2-C), 36.0 (3-C), 68.6 (14,17-C), 70.6 (15,16-C), 73.6 (5-C), 115.6 (8,11-C), 134.0 (9,10-C), 159.5 (6,13-C) ppm.

SJ-02-23 (12-2):

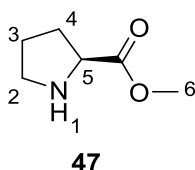
¹H-NMR (600 MHz, THF-d₈, 300K): δ = 0.70-1.06 (1,4-H₁₂, br), 1.14-1.34 (2-H₂, br), 1.37-1.63 (2-H₂, br), 1.72- 1.89 (3-H₂, br), 3.6-4.6 (5,14,15,16,17-H₂₀, br), 6.5-6.9 (7,12-H₄, br), 7.0-7.4 (8,11-H₄, br) ppm.

SJ-02-29 (12-3):

¹H-NMR (600 MHz, THF-d₈, 300K): δ = 0.73-1.04 (1,4-H₁₂, br), 1.12-1.31 (2-H₂, br), 1.46-1.63 (2-H₂, br), 1.70- 1.84 (3-H₂, br), 3.5-4.5 (5,14,15,16,17-H₂₀, br), 6.5-6.8 (7,12-H₄, br), 7.0-7.4 (8,11-H₄, br) ppm.

SJ-02-12, **SJ-02-23**^[232], SJ-02-29, MW-01-16, MW-01-22

6.2.15. Synthese von (S)-Prolinmethylester 47



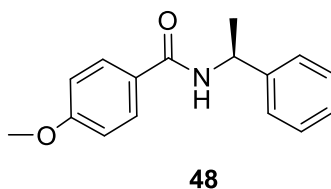
In Anlehnung an die Literatur^[271] werden 120 mL (2.96 mol, 10.6 Äq.) Methanol in einem 500 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. 20 mL (0.28 mol, 3.3 Äq.) Thionylchlorid werden tropfenweise hinzugegeben. Anschließend werden 10.0 g (0.086 mol, 1.0 Äq.) (S)-Prolin hinzugefügt, 1 h bei 0 °C gerührt und weitere 48 h bei RT. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid werden im Vakuum entfernt und die eingeeengte Lösung über Nacht im Kühlschrank gelagert, sodass das Prolinmethylesterhydrochlorid ausfällt (14.15 g, 99 %). Dieses wird mit kaltem Ether gewaschen, mit 80 mL Diethylether und 25 mL (0.18 mol, 2.1 Äq.) Triethylamin versetzt und 24 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird im Vakuum bei $5.8 \cdot 10^{-1}$ mbar und 44 °C Kopftemperatur destillativ aufgereinigt, sodass 11.15 g (99 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈, 300K): δ = 1.52-1.60 (m, 3-H₂), 1.61-1.72 (m, 4a-H₁), 1.83-1.95 (m, 4b-H₁), 2.0 (br, 1-H₁), 2.64-2.72 (m, 2a-H₁), 2.83-2.93 (2b-H₁), 3.46-3.50 (m, 5-H₁), 3.52 (s, 6-H₃) ppm.

Drehwert (295 K, DMSO, c = 50.0 mg/mL): $[\alpha] = -42^\circ \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$

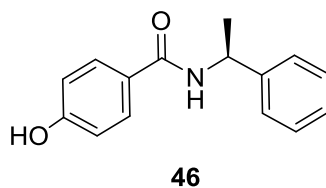
MK-02-09

6.2.16. Synthese von (S)-4-Methoxy-N-(1-phenylethyl)benzamid 48^[231]



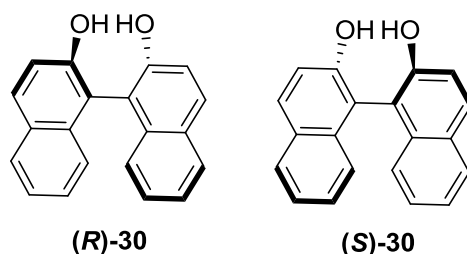
Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von HIRSCHMANN^[231] (MAH-01-7) zu entnehmen.

6.2.17. Synthese von (*S*)-4-Hydroxy-*N*-(1-phenylethyl)benzamid **46**^[157, 231]



Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von HIRSCHMANN^[231] (**MAH-01-7**) und der eigenen Masterarbeit^[157] (MK-01-30, MK-01-33) zu entnehmen.

6.2.18. Kinetische Racematspaltung von *rac*-Binol **30**



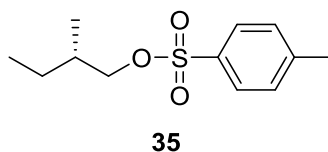
In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[244] werden 13.6 g (47.5 mmol, 1.0 Äq.) *rac*-Binol **30** zusammen mit 5.5 g (47.5 mmol, 1.0 Äq.) (*S*)-Prolin in 200 mL Methanol suspendiert und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Präzipitat wird abfiltriert und das Methanol im Vakuum entfernt. In getrennten Gängen werden das Präzipitat und der Rückstand in 600 mL Diethylether und 80 mL 3 M HCl aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 100 mL Wasser und einmal 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Zur weiteren Anreicherung des Enantiomerenüberschusses wird dieses Verfahren zweimal wiederholt, wobei dann DCM als Lösungsmittel verwendet wird. Auf diese Weise konnten 4.25 g des (*R*)-Binols **30** (85 % ee) und 4.97 g (*S*)-Binol **30** (89 % ee) erhalten werden. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC bestimmt. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[272]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 5.06 (s, 1-H₂), 7.16-7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, H₂), 7.30-7.35 (m, H₂), 7.36-7.42 (m, H₄), 7.88-7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.96-8.0 (d, *J* = 8.9 Hz, H₂) ppm.

Drehwert von (*S*)-Binol (295 K, CHCl₃, c = 13.4 mg/mL): = -14 ° mL · g⁻¹ · dm⁻¹

MK-02-48

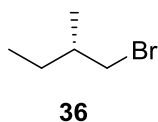
6.2.19. Synthese von Ts-(*S*)-2-Methylbutanol (35)^[232-233]



Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-01) und der Masterarbeit von JEZIOROWSKI^[232] (SJ-02-02) zu entnehmen.

SK-01-01

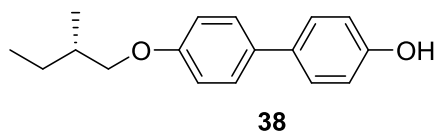
6.2.20. Synthese von (*S*)-1-Brom-2-methylbutan (36)^[232-233]



Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-03) und der Masterarbeit von JEZIOROWSKI^[232] (SJ-02-04) zu entnehmen.

SK-01-02

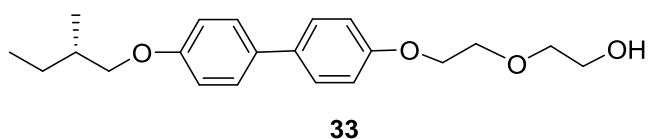
6.2.21. Synthese von (*S*)-4-(2-Methylbutoxy)-4'-hydroxy-biphenyl (38)^[232-233]



Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-05) und der Masterarbeit von JEZIOROWSKI^[232] (SJ-02-05, SJ-02-13, SJ-02-15) zu entnehmen.

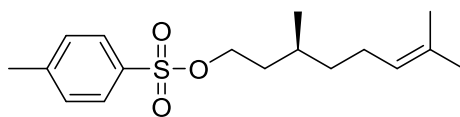
SK-01-03

6.2.22. Synthese von 4'-[(*S*)-(2-methylbutoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-(ethoxy)ethanol (33)^[232-233]



Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-08, MW-01-18) und der Masterarbeit von JEZIOROWSKI^[232] (SJ-02-25) zu entnehmen.

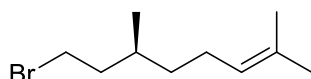
6.2.23. Synthese von Ts-(*S*)- β -Citronellol (49)^[233]



49

Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-02, MW-01-07) zu entnehmen.

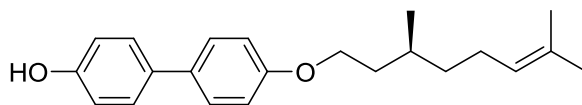
6.2.24. Synthese von (*S*)- β -Citronellylbromid (50)^[233]



50

Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-04, MW-01-12) zu entnehmen.

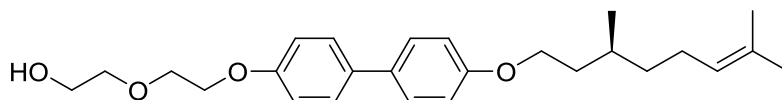
6.2.25. Synthese von (*S*)- β -4-(2-Citronellyl)-4'-hydroxy-biphenyl (51)^[233]



51

Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-06) zu entnehmen.

6.2.26. Synthese von (*S*)- β -4-(2-Citronellyl)-[1,1'-biphenyl]-4-(ethoxy)ethanol (52)^[233]



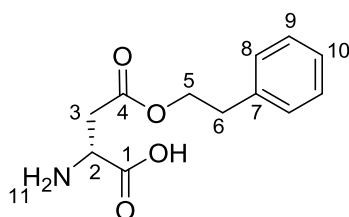
52

Details zur Synthese sind der Bachelorarbeit von WERNIG^[233] (MW-01-09) zu entnehmen.

6.3. Synthese der Polyaspartate

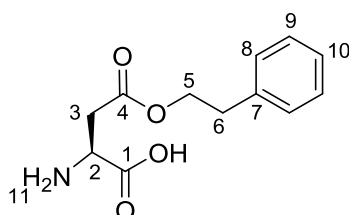
Alle experimentellen Details sowie Zuordnung und Charakterisierung der einzelnen Verbindungen sind in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 jeweils in der SI zu finden. Im Folgenden sind die jeweiligen Experimentnummern den einzelnen synthetisierten Verbindungen zugeordnet. Die fett markierten Experimentnummern beschreiben die, welche in der SI zu finden sind. Für weitere Synthesen zu den Polyaspartaten sei auf die von mir betreuten Arbeiten verwiesen.^[260, 273-274]

6.3.1. Synthese von D-Asparaginsäure- β -phenethylester



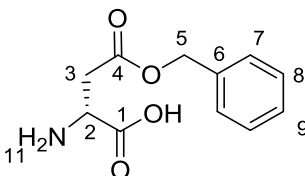
MK-02-85, MK-02-93, **MK-02-95**

6.3.2. Synthese von L-Asparaginsäure- β -phenethylester



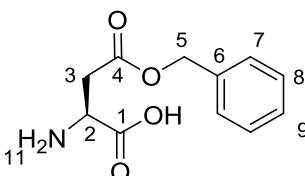
MK-02-86, **MK-02-94**, MK-02-102, AH-01-02, AH-01-03^[273]

6.3.3. Synthese von D-Asparaginsäure- β -benzylester



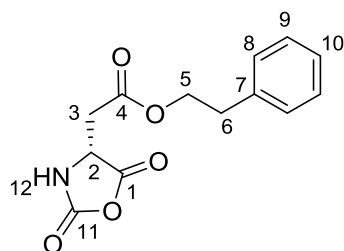
JF-01-01^[274]

6.3.4. Synthese von L-Asparaginsäure- β -benzylester



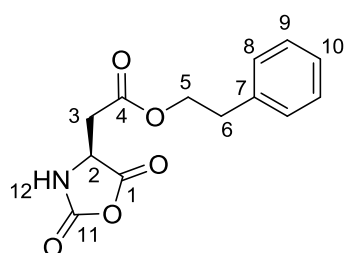
MK-02-86, AH-01-01, AH-01-05, AH-01-14,^[273] MAH-02-01, **MAH-02-09**^[260]

6.3.5. Synthese von D-Asparaginsäure- β -phenethylester-*N*-carboxyanhydrid



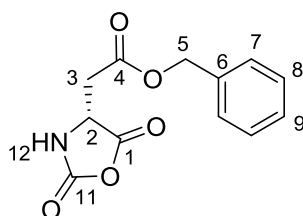
MK-02-89, MK-02-96

6.3.6. Synthese von L-Asparaginsäure- β -phenethylester-*N*-carboxyanhydrid



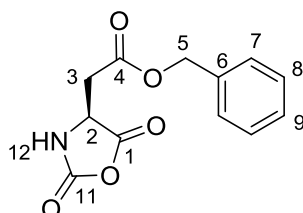
MK-02-101, MK-02-103, AH-01-11^[273]

6.3.7. Synthese von D-Asparaginsäure- β -benzylester-*N*-carboxyanhydrid



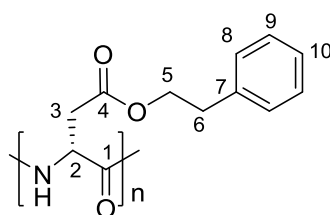
JF-01-05^[274]

6.3.8. Synthese von L-Asparaginsäure- β -benzylester-*N*-carboxyanhydrid



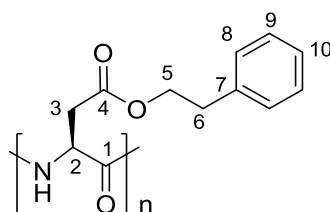
MK-02-100, AH-01-04, AH-01-13, AH-01-15,^[273] MAH-02-02, MAH-02-11^[260]

6.3.9. Synthese von Poly-β-phenethyl-D-aspartat



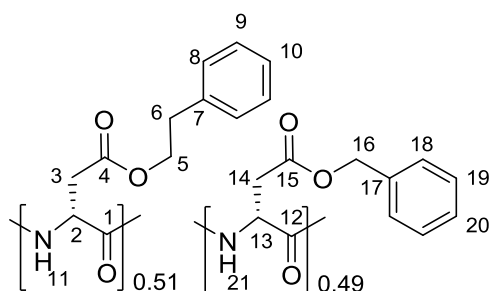
| Exp.-Nr. | Initiator | [M]:[I]- Verhältnis | Lösungsmittel | GPC (CHCl ₃) | PDI |
|-----------------|-------------------|------------------------|--------------------|--|-----|
| MK-02-91 | (TMEDA)Ni(COD) | 150:1 | THF _{abs} | n.b. | |
| MK-02-92 | Et ₃ N | 150:1 | THF _{abs} | M _n = 5.8·10 ² g/mol M _w = 6.2·10 ² g/mol | 1.1 |
| MK-02-97 | Et ₃ N | 150:1 | THF _{abs} | M _n = 4.9·10 ⁵ g/mol M _w = 1.2·10 ⁶ g/mol | 4.2 |
| MK-02-99 | (TMEDA)Ni(COD) | 150:1 | THF _{abs} | n.b. | |

6.3.10. Synthese von Poly-β-phenethyl-L-aspartat



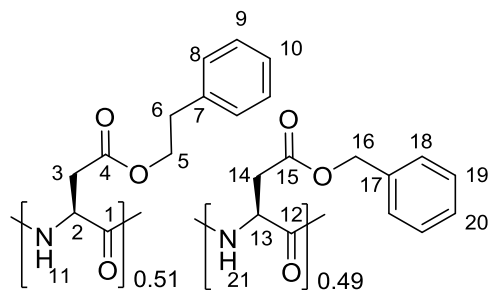
| Exp.-Nr. | Initiator | [M]:[I]- Verhältnis | Lösungsmittel | GPC (CHCl ₃) | PDI |
|-----------------|-------------------|------------------------|--------------------|--|-----|
| MK-02-88 | Et ₃ N | 150:1 | THF _{abs} | M _n = 3.2·10 ⁵ g/mol M _w = 9.2·10 ⁵ g/mol | 3.0 |
| MK-02-87 | Et ₃ N | 100:1 | THF _{abs} | M _n = 2.0·10 ⁵ g/mol M _w = 9.7·10 ⁵ g/mol | 3.0 |
| MK-02-104 | Et ₃ N | 150:1 | THF _{abs} | n.b. | |
| AH-01-12 | (TMEDA)Ni(COD) | 150:1 | THF _{abs} | M _n = 3.2·10 ⁴ g/mol M _w = 4.0·10 ⁵ g/mol | 1.2 |
| AH-01-10 | Et ₃ N | 100:1 | THF _{abs} | M _n = 8.2·10 ⁴ g/mol M _w = 2.0·10 ⁵ g/mol | 2.5 |

6.3.11. Synthese von Poly- β -(benzyl)_{0.49}-(phenethyl)_{0.51}-D-aspartat



| Exp.-Nr. | Initiator | [M]:[I]- Verhältnis | Lösungsmittel | GPC (CHCl ₃) | PDI |
|----------|-------------------|------------------------|-----------------------|--|-----|
| JF-01-07 | Et ₃ N | 150:1 | CHCl _{3,abs} | M _n = 5.4·10 ⁴ g/mol M _w = 1.4·10 ⁵ g/mol | 1.7 |
| JF-01-08 | Et ₃ N | 150:1 | THF _{abs} | M _n = 7.5·10 ⁴ g/mol M _w = 5.5·10 ⁵ g/mol | 7.4 |

6.3.12. Synthese von Poly- β -(benzyl)_{0.49}-(phenethyl)_{0.51}-L-aspartat



| Exp.-Nr. | Initiator | [M]:[I]- Verhältnis | Lösungsmittel | GPC (CHCl ₃) | PDI |
|-----------|-------------------|------------------------|-----------------------|--|-----|
| MK-02-105 | Et ₃ N | 150:1 | THF _{abs} | M _n = 5.3·10 ⁵ g/mol M _w = 1.1·10 ⁶ g/mol | 2.1 |
| MK-02-106 | Et ₃ N | 150:1 | CHCl _{3,abs} | M _n = 1.1·10 ⁵ g/mol M _w = 2.7·10 ⁵ g/mol | 2.3 |

6.4. RDC-Analyse in anisotropen Proben

Die Probenpräparation, Details zur Auswertung und sämtliche NMR-Parameter sind in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 in der SI ausführlich beschrieben. In der folgenden Tabelle sind die Zusammensetzungen der entsprechenden Proben sowie die zugehörigen Probennamen aufgeführt.

Tabelle 6-1: Übersicht der verschiedenen NMR-Proben im Zusammenhang von Aspartat-basierten LLC-Phasen.

| # | Bezeichnung | Lömi | Poly | Charge | m _{Lömi} [mg] | m _{Polymer} [mg] | Analyt | m _{Analyte} [mg] | W _{Polymer} ^[a] [wt-%] | W _{Analyt} ^[b] [wt-%] |
|----|-------------------------|--------------------|--------|-----------|---|------------------------------|-------------|------------------------------|---|--|
| 1 | MK-02-97 | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 626.3 | 110.4 | (-)-IPC | 12.8 | 15.0 | 10.4 |
| 2 | Probe A | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 589.9 | 103.5 | (+)-IPC | 12.8 | 14.9 | 10.8 |
| 3 | Probe B | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | A) 701.5 B) 808.8 C) 914.8 D) 1255.0 | 124.3 | (+)-IPC | 11.7 | A) 15.1 B) 13.3 C) 12.0 D) 9.0 | 8.6 |
| 4 | Probe BA | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | 805.0 | 121.1 | (-)-IPC | 12.6 | 13.1 | 9.4 |
| 5 | Probe BB ^[c] | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | 816.2 | 111.2 | (+)-IPC | 12.2 | 12.0 | 9.9 |
| 6 | Probe BC | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | 823.7 | 123.1 | (+)-IPC | 12.2 | 13.0 | 9.0 |
| 7 | Probe BD | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | 837.8 | 126.1 | (-)-IPC | 15.0 | 13.1 | 10.6 |
| 8 | Probe C | TCE-d ₂ | PPLA | AH-01-10 | 573.9 | 101.2 | (+)-IPC | 14.4 | 15.0 | 12.5 |
| 9 | Probe D | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | 589.9 | 104.1 | (+)-β-Pinen | 11.0 | 15.0 | 9.6 |
| 10 | Probe E ^[d] | TCE-d ₂ | -- | -- | n.b. | -- | (+)-β-Pinen | 50.0 | -- | -- |
| 11 | Probe F | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 609.2 | 202.3 | (+)-β-Pinen | 50.9 | 24.9 | 20.1 |
| 12 | Probe G | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | A) 570.9 B) 840.6 | 100.6 | (-)-β-Pinen | 15.6 | A) 15.0 B) 10.7 | 13.4 |
| 13 | Probe H | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 566.1 | 100.1 | (+)-IPC | 12.1 | 15.0 | 11.0 |
| 14 | Probe J | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 580.0 | 102.5 | (-)-IPC | 12.8 | 15.0 | 11.1 |
| 15 | Probe K | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | 575.6 | 101.4 | (+)-β-Pinen | 24.8 | 15.0 | 19.7 |
| 16 | Probe L | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | 573.6 | 102.3 | (-)-β-Pinen | 34.0 | 15.1 | 25.0 |
| 17 | Probe M | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | n.b. | n.b. | (-)-β-Pinen | n.b. | 15.0 | n.b. |
| 18 | Probe N | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | 580.3 | 102.1 | (-)-β-Pinen | 13.5 | 15.0 | 11.7 |
| 19 | Probe O | TCE-d ₂ | D-Copo | JF-01-07 | 592.2 | 104.2 | (+)-β-Pinen | 15.0 | 15.0 | 12.6 |
| 20 | Probe P | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | A) 703.8 B) 789.3 C) 882.3 D) 1001.8 | 87.0 | — | -- | A) 11.0 B) 9.9 C) 9.0 D) 8.0 | |
| 21 | Probe Q | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | A) 457.3 B) 543.2 C) 814.8 | 80.5 | (-)-β-Pinen | 13.1 | A) 15.0 B) 12.9 C) 9.0 | 14.0 |
| 22 | Probe R | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | A) 469.8 B) 652.0 C) 815.0 | 80.6 | (+)-β-Pinen | 13.9 | A) 14.6 B) 11.0 C) 9.0 | 14.7 |
| 23 | Probe U | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-87 | A) 461.4 B) 727.1 C) 818.4 | 80.8 | (-)-β-Pinen | 15.2 | A) 14.9 B) 10.0 C) 9.0 | 15.8 |
| 24 | Probe V | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-87 | A) 455.1 B) 537.7 C) 815.0 | 80.2 | (+)-β-Pinen | 20.3 | A) 15.0 B) 13.0 C) 9.0 | 20.2 |

Fortsetzung nächste Seite

| # | Bezeichnung | Lömi | Poly | Charge | m _{Lömi} [mg] | m _{Polymer} [mg] | Analyt | m _{Analyte} [mg] | W _{Polymer} ^[a] [wt-%] | W _{Analyt} ^[b] [wt-%] |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------|--------|-----------|---------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|---|--|
| 25 | Probe W | DCM-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | A) 505.7 | 88.9 | -- | -- | A) 15.0 | -- |
| | | | | | B) 600.0 | | | | B) 12.9 | |
| | | | | | C) 660.0 | | | | C) 11.9 | |
| | | | | | D) 727.0 | | | | D) 10.9 | |
| | | | | | E) 837.5 | | | | E) 9.6 | |
| 26 | Probe Y | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | A) 599.3 | 89.3 | (–)-Perillasäure | 12.0 | A) 13.0 | 11.8 |
| | | | | | B) 694.7 | | | | B) 11.4 | |
| 27 | Probe YA ^[d] | TCE-d ₂ | -- | -- | 795.0 | -- | (–)-Perillasäure | 43.2 | -- | -- |
| 28 | Probe Z | CDCl ₃ | D-Copo | JF-01-07 | 593.4 | 104.2 | -- | -- | 14.9 | -- |
| 29 | Probe ZA | CDCl ₃ | L-Copo | MK-02-106 | A) 460.8 | A-D) 80.3 E) 90.9 | (–)-β-Pinen | 17.8 | A) 14.8 | 18.1 bzw. 16.3 |
| | | | | | B) 537.8 | | | | B) 13.0 | |
| | | | | | C) 650.3 | | | | C) 11.0 | |
| | | | | | D) 812.5 | | | | D) 9.0 | |
| | | | | | E) -- | | | | E) 10.1 | |
| 30 | Probe ZAC | CDCl ₃ | L-Copo | MK-02-106 | 756.6 | 93.6 | (+)-β-Pinen | 16.5 | 11.0 | 15.0 |
| 31 | Probe ZB | DCM-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | A) 545.0 | A-C) 89.1 D) 99.1 | (–)-β-Pinen | 15.0 | A) 14.1 | 14.4 bzw. 13.1 |
| | | | | | B) 597.3 | | | | B) 13.0 | |
| | | | | | C) 725.5 | | | | C) 10.9 | |
| | | | | | D)-- | | | | D) 12.1 | |
| 32 | Probe ZC | DCM-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | 674.0 | 91.6 | (+)-β-Pinen | 15.2 | 12.0 | 14.2 |
| 33 | Probe ZCA | DCM-d ₂ | D-Copo | JF-01-08 | 569.2 | 77.4 | (–)-β-Pinen | 18.6 | 12.0 | 16.9 |
| 34 | Probe ZCB ^[e] | DCM-d ₂ | L-Copo | MK-02-105 | 603.1 | 81.0 | (–)-β-Pinen | 20.5 | 11.8 | 20.4 |
| 35 | Probe Drecksarsch | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 898.1 | 100.9 | (–)-β-Citronellol | 18.5 | 10.1 | 18.3 |
| 36 | DH_PPDA_01 | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 618.9 | 207.1 | (+)-IPC | 55.7 | 25.1 | 21.2 |
| 37 | DH_PPDA_02 | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 595.6 | 197.9 | (–)-IPC | 52.7 | 24.9 | 21.0 |
| 38 | DH_PPLA_01 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 576.0 | 101.4 | (+)-IPC | 10.3 | 15.0 | 9.2 |
| 39 | DH_PPLA_02 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 600.3 | 202.2 | (+)-IPC | 51.0 | 25.2 | 20.1 |
| 40 | DH_PPLA_03 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 619.6 | 205.6 | (–)-IPC | 51.4 | 24.9 | 20.0 |
| 41 | DH_PPDA_BP-01 | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 610.3 | 199.7 | (+)-β-Pinen | 62.7 | 24.7 | 23.9 |
| 42 | DH_PPDA_BP-02 | TCE-d ₂ | PPDA | MK-02-97 | 602.0 | 202.4 | (–)-β-Pinen | 63.6 | 25.2 | 23.9 |
| 43 | DH_PPLA_BP-01 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 580.9 | 194.1 | (+)-β-Pinen | 60.2 | 25.0 | 23.7 |
| 44 | DH_PPLA_BP-02 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 624.3 | 203.8 | (–)-β-Pinen | 61.8 | 24.6 | 23.3 |
| 45 | TI_CLP01 | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | A) 566.6 | 100.1 | (–)-Campher | 27.5 | A) 15.0 | 21.6 |
| | | | | | B)816.5 | | | | B) 11.0 | |
| 46 | TI_CLP02 | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | A) 584.1 | 103.0 | (–)-Campher sultam | 13.4 | A) 15.0 | 11.5 |
| | | | | | B) 828.3 | | | | B) 11.0 | |
| 47 | TI_CLP03 | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | 593.4 | 102.9 | (–)-Carvon | 18.3 | 15.0 | 15.1 |
| 48 | TI_CLP032 | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | 871.6 | 108.0 | (–)-Carvon | 15.3 | 11.0 | 12.4 |
| 49 | TI_CLP04 | TCE-d ₂ | L-Copo | MK-02-106 | A) 591.7 | 101.4 | (–)-Perilla- aldehyd | 19.0 | A) 14.7 | 15.7 |
| | | | | | | | | | B) 11.0 | |
| 50 | TI_HLP01 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-87 | A) 579.3 | 102.5 | (–)-Campher | 16.2 | A) 15.0 | 13.7 |
| | | | | | B) 684.8 | | | | B) 13.0 | |
| | | | | | C)785.8 | | | | C) 11.5 | |
| 51 | TI_HLP02 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-87 | A) 576.3 | 102.0 | (–)-Campher sultam | 17.9 | A) 15.0 | 14.9 |
| | | | | | B) 681.6 | | | | B) 13.0 | |
| | | | | | C) 828.1 | | | | C) 11.0 | |
| 52 | TI_HLP03 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-87 | A) 595.9 | 103.7 | (–)-Carvon | 15.8 | A) 15.0 | 13.2 |
| | | | | | B) 693.5 | | | | B) 13.0 | |
| | | | | | C)837.7 | | | | C) 11.0 | |
| 53 | TI_HLP04 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-87 | A) 575.2 | 101.1 | (–)-Perilla- aldehyd | 15.6 | A) 15.0 | 13.4 |
| | | | | | B) 821.9 | | | | B) 10.9 | |
| Fortsetzung auf nächster Seite | | | | | | | | | | |

| | Bezeichnung | Lömi | Poly | Charge | m _{Lömi} [mg] | m _{Polymer} [mg] | Analyt | m _{Analyte} [mg] | W _{Polymer} ^[a] [wt-%] | W _{Analyt} ^[b] [wt-%] |
|----|-------------|--------------------|------|----------|---------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|---|--|
| 54 | fr-OFR2_01 | TCE-d ₂ | PPLA | AH-01-10 | 554.9 | 98.1 | (-)-IPC | 9.9 | 15.0 | 9.2 |
| 55 | fr-OFR2_02 | TCE-d ₂ | PPLA | AH-01-10 | n.b. | n.b. | (-)-IPC | 11.0 | n.b. | n.b. |
| 56 | fr-OFR2_03 | TCE-d ₂ | PPLA | MK-02-88 | 750.9 | 256.7 | (-)-IPC | 49.9 | 25.5 | 16.3 |
| 57 | fr-OFR2_04 | TCE-d ₂ | PPLA | AH-01-10 | 544.1 | 95.7 | (-)-IPC | 8.0 | 15.0 | 7.7 |
| 58 | fr-OFR2_05 | TCE-d ₂ | PPLA | AH-01-10 | 575.3 | 101.9 | (+)-IPC | 10.1 | 15.0 | 9.0 |
| 59 | fr-OFR2_06 | CDCl ₃ | PPLA | AH-01-10 | 515.8 | 91.1 | (-)-IPC | 10.1 | 15.0 | 10.0 |
| 60 | fr-OFR2_07 | CDCl ₃ | PPLA | AH-01-10 | 541.3 | 93.3 | (+)-IPC | 8.1 | 14.7 | 8.0 |
| 61 | fr-OFR2_08 | CDCl ₃ | PPLA | AH-01-10 | 912.1 | n.b. | (-)-IPC | 13.7 | n.b. | n.b. |
| 62 | fr-OFR2_09 | CDCl ₃ | PPLA | AH-01-10 | 544.2 | 95.5 | (-)-β-Pinen | 19.3 | 14.9 | 16.8 |
| 63 | fr-OFR2_10 | CDCl ₃ | PPLA | AH-01-10 | 547.3 | 96.1 | (+)-β-Pinen | 24.0 | 14.9 | 20.0 |
| 64 | fr-OFR2_11 | CDCl ₃ | PPLA | AH-01-10 | 1018.4 | n.b. | (-)-β-Pinen | 28.4 | n.b. | n.b. |

^[a] basierend auf m_{Lömi}; ^[b] basierend auf m_{Polymer}; ^[c] Kapillare undicht; ^[d] isotrope Probe

7 Literaturverzeichnis

- [1] M. Y. Albert Guijarro, in *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A Revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*, The Royal Society of Chemistry, **2009**, pp. 1-5.
- [2] L. Pasteur, *C. R. Aca. Sci. Paris* **1848**, 26, 235-539.
- [3] J. M. Walshe, *The Lancet* **1992**, 339, 254.
- [4] M. Pitzer, G. Kastirke, P. Burzynski, M. Weller, D. Metz, J. Neff, M. Waitz, F. Trinter, L. P. H. Schmidt, J. B. Williams, T. Jahnke, H. Schmidt-Böcking, R. Berger, R. Dörner, M. Schöffler, *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* **2016**, 49, 234001.
- [5] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, 168, 271-272.
- [6] Z. Vager, R. Naaman, E. P. Kanter, *Science* **1989**, 244, 426-431.
- [7] M. Pitzer, M. Kunitski, A. S. Johnson, T. Jahnke, H. Sann, F. Sturm, L. P. H. Schmidt, H. Schmidt-Böcking, R. Dörner, J. Stohner, J. Kiedrowski, M. Reggelin, S. Marquardt, A. Schießler, R. Berger, M. S. Schöffler, *Science* **2013**, 341, 1096-1100.
- [8] T. Kitamura, T. Nishide, H. Shiromaru, Y. Achiba, N. Kobayashi, *J. Chem. Phys.* **2001**, 115, 5-6.
- [9] P. Herwig, K. Zawatzky, M. Grieser, O. Heber, B. Jordon-Thaden, C. Krantz, O. Novotny, R. Repnow, V. Schurig, D. Schwalm, Z. Vager, A. Wolf, O. Trapp, H. Kreckel, *Science* **2013**, 342, 1084-1086.
- [10] A. Krin, C. Perez, P. Pinacho, M. M. Quesada-Moreno, J. J. Lopez-Gonzalez, J. R. Aviles-Moreno, S. Blanco, J. C. Lopez, M. Schnell, *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24, 721-729.
- [11] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. A* **2007**, 30A, 65-80.
- [12] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 5673-5685.
- [13] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2009**, 28, 483-493.
- [14] B. Böttcher, C. M. Thiele, in *eMagRes*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.
- [15] V. Schmidts, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, 55, 54-60.
- [16] R. R. Gil, C. Griesinger, A. Navarro-Vázquez, H. Sun, in *Structure Elucidation in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2015**, pp. 279-324.
- [17] P. Lesot, D. Merlet, A. Meddour, J. Courtieu, A. Loewenstein, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1995**, 91, 1371-1375.
- [18] P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, J. W. Emsley, *Liq. Cryst.* **1996**, 21, 427-435.
- [19] M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Chem. Commun.* **2000**, 1113-1114.
- [20] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Comm.* **2000**, 2069-2081.
- [21] P. Lesot, C. Aroulanda, H. Zimmermann, Z. Luz, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2330-2375.

-
- [22] K. Ruan, J. R. Tolman, *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 15032-15033.
- [23] J. R. Tolman, K. Ruan, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1720-1736.
- [24] K. Ruan, K. B. Briggman, J. R. Tolman, *J. Biomol. NMR* **2008**, *41*, 61-76.
- [25] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229-2246.
- [26] W. F. Reynolds, S. McLean, L.-L. Tay, M. Yu, R. G. Enriquez, D. M. Estwick, K. O. Pascoe, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 455-462.
- [27] A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093-2094.
- [28] B. Reif, M. Köck, R. Kerssebaum, H. Kang, W. Fenical, C. Griesinger, *J. Magn. Reson., Ser A* **1996**, *118*, 282.
- [29] R. Kaiser, *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2435-2442.
- [30] A. Kolmer, L. J. Edwards, I. Kuprov, C. M. Thiele, *J. Magn. Reson.* **2015**, *261*, 101-109.
- [31] M. Karplus, *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1793-1798.
- [32] A. W. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, *92*, 411-415.
- [33] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [34] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455-4460.
- [35] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. A* **2004**, *21A*, 10-21.
- [36] J. Yan, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786-1795.
- [37] A. Saupe, *Z. Naturforsch* **1964**, *19a*, 161-171.
- [38] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836-6837.
- [39] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708-6712.
- [40] V. Schmidts, PhD thesis, TU Darmstadt **2013**.
- [41] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7157-7167.
- [42] H. C. Jankowiak, J. L. Stuber, R. Berger, *J Chem Phys* **2007**, *127*, 234101.
- [43] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery, *Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing*, Cambridge University Press, **2007**.
- [44] A. Marx, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 734-740.
- [45] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254-260.
- [46] R. R. Gil, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7222-7224.
- [47] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690-14691.
- [48] M. Zweckstetter, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3791-3792.
- [49] M. Zweckstetter, *Nat. Protocols* **2008**, *3*, 679-690.

-
- [50] M. Rückert, G. Otting, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7793-7797.
- [51] M. Kurz, P. Schmieder, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1329-1331.
- [52] D. Uhrín, G. Batta, V. J. Hruby, P. N. Barlow, K. E. Kövér, *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 155-161.
- [53] M. D. Sørensen, S. M. Kristensen, J. J. Led, O. W. Sørensen, *J. Magn. Reson., Ser A* **1993**, *103*, 364-368.
- [54] A. Meissner, O. W. Sørensen, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 49-52.
- [55] M. E. Di Pietro, G. Celebre, C. Aroulanda, D. Merlet, G. De Luca, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 113-121.
- [56] I. A. Khodov, S. V. Efimov, V. V. Klochkov, G. A. Alper, L. A. E. Batista de Carvalho, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *65*, 65-73.
- [57] M. L. Vueba, M. E. Pina, d. C. L. A. E. Batista, *J Pharm Sci* **2008**, *97*, 845-859.
- [58] G. Pileio, Università della Balabria, Italy (Ph.D. Thesis), **2005**.
- [59] Y. G. Smeyers, S. Cuellare-Rodriguez, E. Galvez-Ruano, M. S. Arias-Perez, *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 47-49.
- [60] M. Villa, N. J. Smeyers, M. L. Senent, Y. G. Smeyers, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2001**, *537*, 265-269.
- [61] M. Villa, L. Bounaim, N. Smeyers, M. L. Senent, A. Ezamarty, Y. G. Smeyers, *Int. J. Quantum Chem.* **2004**, *97*, 883-888.
- [62] L. Liu, H. Gao, *Spectrochim. Acta, Part A* **2012**, *89*, 201-209.
- [63] Z. Fu, X. Li, K. M. Merz, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 2587-2597.
- [64] A. Saupe, G. Englert, *Phys. Rev. Lett.* **1963**, *11*, 462-464.
- [65] K. Czarniecka, E. T. Samulski, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A* **1981**, *63*, 205-214.
- [66] I. Bertini, C. Luchinat, G. Parigi, *Concepts Magn. Reson.* **2002**, *14*, 259-286.
- [67] J. Wöhnert, K. J. Franz, M. Nitz, B. Imperiali, H. Schwalbe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13338-13339.
- [68] P. Haberz, F. Rodriguez-Castañeda, J. Junker, S. Becker, A. Leonov, C. Griesinger, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1275-1278.
- [69] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, M. Rogowski, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2047-2055.
- [70] H.-J. Sass, G. Musco, S. J. Stahl, P. T. Wingfield, S. Grzesiek, *J. Biomol. NMR* **2000**, *18*, 303-309.
- [71] R. Tycko, F. J. Blanco, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9340-9341.
- [72] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092-1094.
- [73] C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3622-3626.
- [74] P. Trigo-Mouriño, C. Merle, M. R. M. Koos, B. Luy, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7013-7019.

-
- [75] P. W. Kuchel, B. E. Chapman, N. Müller, W. A. Bubb, D. J. Philp, A. M. Torres, *J. Magn. Reson.* **2006**, *180*, 256-265.
- [76] G. Kummerlöwe, F. Halbach, B. Laufer, B. Luy, *Open Spectrosc J* **2008**, *2*, 29-33.
- [77] G. Kummerlöwe, E. F. McCord, S. F. Cheatham, S. Niss, R. W. Schnell, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7087-7089.
- [78] U. Eliav, G. Navon, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15956-15957.
- [79] S. Meier, D. Häussinger, S. Grzesiek, *J. Biomol. NMR* **2002**, *24*, 351-356.
- [80] L. F. Gil-Silva, R. Santamaría-Fernández, A. Navarro-Vázquez, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 472-476.
- [81] N. Marcó, R. R. Gil, T. Parella, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 540-545.
- [82] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080-6081.
- [83] T. Montag, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2013**, 2271-2274.
- [84] P. Haberz, J. Farjon, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 427-429.
- [85] M. Schmidt, H. Sun, A. Leonov, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S38-S44.
- [86] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12192-12195.
- [87] A. Krupp, Dissertation, TU Darmstadt **2015**.
- [88] A. Krupp, Diplomarbeit TU Darmstadt **2010**.
- [89] G. Kummerlöwe, S. Knor, A. O. Frank, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Chem. Commun.* **2008**, 5722-5724.
- [90] G. Kummerlöwe, M. Behl, A. Lendlein, B. Luy, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8273-8275.
- [91] S. F. Sun, *Physical chemistry of macromolecules : basic principles and issues*, Wiley, New York, **2004**.
- [92] R. A. Pethrick, P. Hodge, R. Wang, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2007**.
- [93] W. Maier, A. Saupe, in *Zeitschrift für Naturforschung A*, Vol. 13, **1958**, p. 564.
- [94] S. Chandrasekhar, N. V. Madhusudana, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A* **1970**, *10*, 151-171.
- [95] H. Stegenmeyer, *Lyotrope Flüssigkristalle: Grundlagen, Entwicklung, Anwendung*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, **1999**.
- [96] P. Doty, A. M. Holtzer, J. H. Bradbury, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4493-4494.
- [97] J. R. Kim, T. Ree, *J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed.* **1985**, *23*, 215-221.
- [98] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8459-8463.
- [99] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 45-52.
- [100] G.-W. Li, J.-M. Cao, W. Zong, L. Hu, M.-L. Hu, X. Lei, H. Sun, R. X. Tan, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 7653-7656.

-
- [101] J. Courtieu, D. W. Alderman, D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6783-6784.
- [102] C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2787-2790.
- [103] A. Meddour, I. Canet, A. Loewenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652-9656.
- [104] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281-287.
- [105] M. Schwab, D. Herold, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14576-14584.
- [106] S. Hansmann, V. Schmidts, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9114-9121.
- [107] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342-10346.
- [108] M. Dama, S. Berger, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6439-6442.
- [109] M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241-243.
- [110] S. i. Sakurai, K. Okoshi, J. Kumaki, E. Yashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1245-1248.
- [111] S.-i. Sakurai, K. Okoshi, J. Kumaki, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5650-5651.
- [112] E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102-6211.
- [113] S. Hansmann, T. Larem, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1324-1329.
- [114] M. R. Hansen, L. Mueller, A. Pardi, *Nat Struct Mol Biol* **1998**, *5*, 1065-1074.
- [115] L. G. Barrientos, C. Dolan, A. M. Gronenborn, *J. Biomol. NMR* **2000**, *16*, 329-337.
- [116] J. A. Losonczi, J. H. Prestegard, *J. Biomol. NMR* **1998**, *12*, 447-451.
- [117] J. C. J. P. Bayle, E. Gabetty, A. Loewenstein, J. M. Pechine, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 837-838.
- [118] C. Aroulanda, D. Merlet, J. Courtieu, P. Lesot, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12059-12066.
- [119] J. Schilling, Dissertation, TU Darmstadt **2016**.
- [120] W. Zong, G.-W. Li, J.-M. Cao, X. Lei, M.-L. Hu, H. Sun, C. Griesinger, R. X. Tan, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3754-3757.
- [121] J. Liebig, *Annalen der Pharmacie* **1834**, *11*, 139-150.
- [122] H. R. Allcock, R. L. Kugel, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4216-4217.
- [123] P. Potin, J. R. De, *Eur. Polym. J.* **1991**, *27*, 341-348.
- [124] H. R. Allcock, T. J. Fuller, D. P. Mack, K. Matsumura, K. M. Smeltz, *Macromolecules* **1977**, *10*, 824-830.
- [125] H. R. Allcock, R. L. Kugel, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1016-1020.
- [126] M. Gleria, J. R. De, Editors, *Phosphazenes: A Worldwide Insight*, Nova Science Publishers, Inc., **2004**.
- [127] G. S. Kyker, T. A. Antkowiak, *Rubber Chem. Technol.* **1974**, *47*, 32-47.
- [128] R. E. Singler, N. S. Schneider, G. L. Hagnauer, *Polym. Eng. Sci.* **1975**, *15*, 321-338.
- [129] G. Golemme, E. Drioli, *J. Inorg. Organomet. Polym.* **1996**, *6*, 341-365.
- [130] W. M. Reichert, F. E. Filisko, S. A. Barenberg, *J. Biomed. Mater. Res.* **1982**, *16*, 301-312.
- [131] S. M. Aharoni, *J. Macromol. Sci., Phys.* **1982**, *B21*, 105-129.

-
- [132] R. E. Singler, R. A. Willingham, R. W. Lenz, A. Furukawa, H. Finkelmann, *Macromolecules* **1987**, *20*, 1727-1728.
- [133] H. R. Allcock, C. Kim, *Macromolecules* **1989**, *22*, 2596-2602.
- [134] H. R. Allcock, E. H. Klingenberg, *Macromolecules* **1995**, *28*, 4351-4360.
- [135] J. Canales, M. I. Munoz, A. Santamaria, J. L. Garcia-Alvarez, G. A. Carriedo, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2010**, *48*, 2215-2221.
- [136] *Die Literatur enthält keine Angaben, ob die Azoverbindungen E oder Z konfiguriert sind. Es ist davon auszugehen, dass diese E konfiguriert sind.*
- [137] G. A. Carriedo, A. F. J. Garcia, P. G. Elipe, J. L. Garcia-Alvarez, M. P. Tarazona, M. T. Rodriguez, E. Saiz, J. T. Vazquez, J. I. Padron, *Macromolecules* **2000**, *33*, 3671-3679.
- [138] E. Yashima, K. Maeda, T. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7813-7814.
- [139] K. Maeda, K. Kuroyanagi, S.-i. Sakurai, T. Yamanaka, E. Yashima, *Macromolecules* **2011**, *44*, 2457-2464.
- [140] E. Yashima, T. Matsushima, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6345-6359.
- [141] E. Yashima, K. Maeda, Y. Okamoto, *Nature* **1999**, *399*, 449-451.
- [142] K. Maeda, K. Hatanaka, E. Yashima, *Mendeleev Commun.* **2004**, 231-233.
- [143] K. Maeda, K. Morino, Y. Okamoto, T. Sato, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4329-4342.
- [144] K. Maeda, S. Tamaki, K. Tamura, E. Yashima, *Chem. - Asian J.* **2008**, *3*, 614-624.
- [145] M. Ishikawa, K. Maeda, Y. Mitsutsuji, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 732-733.
- [146] E. P. Flindt, H. Rose, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1977**, *428*, 204-208.
- [147] P. Wisian-Neilson, R. H. Neilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2848-2849.
- [148] R. A. Montague, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6721-6723.
- [149] K. Matyjaszewski, M. K. Moore, M. L. White, *Macromolecules* **1993**, *26*, 6741-6748.
- [150] H. R. Allcock, J. M. Nelson, S. D. Reeves, C. H. Honeyman, I. Manners, *Macromolecules* **1997**, *30*, 50-56.
- [151] H. R. Allcock, D. C. R. De, R. Prange, J. M. Nelson, *Macromolecules* **1999**, *32*, 7999-8004.
- [152] H. R. Allcock, D. B. Patterson, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 197-200.
- [153] I. Manners, G. H. Riding, J. A. Dodge, H. R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3067-3069.
- [154] H. R. Allcock, R. L. Kugel, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1716-1718.
- [155] H. R. Allcock, R. L. Kugel, K. J. Valan, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1709-1715.
- [156] G. L. Hagnauer, *J. Macromol. Sci., Chem.* **1981**, *A16*, 385-408.
- [157] M. Köberle, Master Thesis, TU Darmstadt **2013**.
- [158] C. H. Honeyman, I. Manners, C. T. Morrissey, H. R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7035-7036.
- [159] B. Wang, E. Rivard, I. Manners, *Inorg Chem* **2002**, *41*, 1690-1691.

-
- [160] G. A. Carriedo, A. F. J. Garcia, P. A. Gonzalez, *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 371-377.
- [161] M. Gleria, F. Minto, S. Lora, P. Bortolus, R. Ballardini, *Macromolecules* **1981**, *14*, 687-693.
- [162] H. R. Allcock, S. R. Pucher, A. G. Scopelianos, *Macromolecules* **1994**, *27*, 1071-1075.
- [163] N. V. P. Silva, M. A. Puska, A. Nykaenen, J. Ruokolainen, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2013**, *51*, 1318-1327.
- [164] G. D. Fasman, *Poly- α -amino acids, Protein Models for Conformational Studies*, Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York, **1967**.
- [165] P. Doty, J. H. Bradbury, A. M. Holtzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 947-954.
- [166] D. N. Silverman, G. T. Taylor, H. A. Scheraga, *Arch. Biochem. Biophys.* **1971**, *146*, 587-590.
- [167] M. Chien, E. T. Samulski, C. G. Wade, *Macromolecules* **1973**, *6*, 638-642.
- [168] H. Toriumi, N. Saso, Y. Yasumoto, S. Sasaki, I. Uematsu, *Polym. J.* **1979**, *11*, 977-981.
- [169] E. R. Blout, R. H. Karlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1259--1260.
- [170] R. H. Karlson, K. S. Norland, G. D. Fasman, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2268-2275.
- [171] E. M. Bradbury, L. Brown, A. R. Downie, A. Elliott, W. E. Hanby, T. R. R. McDonald, *Nature* **1959**, *183*, 1736-1737.
- [172] E. M. Bradbury, A. R. Downie, A. Elliott, W. E. Hanby, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1960**, *259*, 110-128.
- [173] E. M. Bradbury, A. R. Downie, A. Elliott, W. E. Hanby, *Nature* **1960**, *187*, 321.
- [174] M. Goodman, A. M. Felix, C. M. Deber, A. R. Brause, G. Schwartz, *Biopolymers* **1963**, *1*, 371--400.
- [175] C. Toniolo, M. L. Falxa, M. Goodman, *Biopolymers* **1968**, *6*, 1579-1603.
- [176] M. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 2713-2720.
- [177] M. Hashimoto, J. Aritomi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 2707-2713.
- [178] B. R. Malcolm, *Nature* **1968**, *219*, 929-930.
- [179] B. R. Malcolm, *Biopolymers* **1970**, *9*, 911-912.
- [180] J. F. Yan, G. Vanderkooi, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2713-2726.
- [181] E. H. Erenrich, R. H. Andreatta, H. A. Scheraga, *J. Amer. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1116-1119.
- [182] A. Abe, S. Okamoto, N. Kimura, K. Tamura, H. Onigawara, J. Watanabe, *Acta Polym.* **1993**, *44*, 54-56.
- [183] J. Watanabe, S. Okamoto, A. Abe, *Liq. Cryst.* **1993**, *15*, 259-263.
- [184] A. Abe, *Macromol. Symp.* **1997**, *118*, 23-32.
- [185] A. Abe, H. Furuya, S. Okamoto, *J. Pept. Sci.* **1997**, *43*, 405-412.
- [186] A. Abe, K. Hiraga, Y. Imada, T. Hiejima, H. Furuya, *J. Pept. Sci.* **2005**, *80*, 249-257.

-
- [187] A. Abe, Y. Imada, H. Furuya, *Polymer* **2010**, *51*, 6234-6239.
- [188] Y. Imada, A. Abe, *Polymer* **2010**, *51*, 6227-6233.
- [189] J. Brahms, G. Spach, *Nature* **1963**, *200*, 72-73.
- [190] E. M. Bradbury, B. G. Carpenter, H. Goldman, *Biopolymers* **1968**, *6*, 837-850.
- [191] M. Goodman, F. Boardman, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2483-2490.
- [192] D. G. H. Ballard, C. H. Bamford, A. Elliott, *Die Makromolekulare Chemie* **1960**, *35*, 222-238.
- [193] M. Goodman, C. M. Deber, A. M. Felix, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3773-3774.
- [194] M. Goodman, A. M. Felix, C. M. Deber, A. R. Brause, *Biopolym. Symp.* **1964**, *1*, 409-420.
- [195] M. H. Loucheux-Lefebvre, C. Dufлот, G. Weill, *Biopolymers* **1975**, *14*, 469-485.
- [196] M. Goodman, F. Boardman, I. Listowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2491-2497.
- [197] T. Ooi, R. A. Scott, G. Vanderkooi, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* **1967**, *46*, 4410-4426.
- [198] J. F. Yan, F. A. Momany, H. A. Scheraga, *J. Amer. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1109-1115.
- [199] A. Abe, T. Yamazaki, *Macromolecules* **1989**, *22*, 2138-2145.
- [200] S. Okamoto, H. Furuya, A. Abe, *Polym. J.* **1995**, *27*, 746-756.
- [201] H. Leuchs, W. Geiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1908**, *41*, 1721-1726.
- [202] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [203] T. J. Deming, *Nature* **1997**, *390*, 386-389.
- [204] A. C. Farthing, R. J. W. Reynolds, *Nature* **1950**, *165*, 647.
- [205] M. Oya, R. Katakai, H. Nakai, Y. Iwakura, *Chem. Lett.* **1973**, 1143-1144.
- [206] R. Katakai, Y. Iizuka, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 715-716.
- [207] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 922-923.
- [208] W. H. Daly, D. Poché, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5859-5862.
- [209] W. D. Fuller, M. S. Verlander, M. Goodman, *Biopolymers* **1976**, *15*, 1869-1871.
- [210] N. M. B. Smeets, P. L. J. van der Weide, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans, L. A. Hulshof, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 757-763.
- [211] L. C. Dorman, W. R. Shiang, P. A. Meyers, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 3257-3262.
- [212] D. S. Poche, M. J. Moore, J. L. Bowles, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 843-854.
- [213] D. G. H. Ballard, C. H. Bamford, *J. Chem. Soc.* **1956**, 381-387.
- [214] C. H. Bamford, H. Block, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4989-4991.
- [215] N. Hadjichristidis, H. Iatrou, M. Pitsikalis, G. Sakellariou, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5528-5578.
- [216] W. Zhao, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 6193-6201.
- [217] E. Peggion, E. Scoffone, A. Cosani, A. Portolan, *Biopolymers* **1966**, *4*, 695-704.
- [218] M. Goodman, J. Hutchison, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3627-3630.
- [219] P. Doty, R. D. Lundberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2338-2339.
- [220] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4240-4241.
- [221] T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4500-4502.

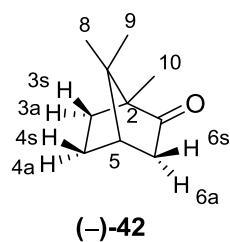
-
- [222] T. J. Deming, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 1145-1155.
- [223] T. J. Deming, S. A. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5710-5717.
- [224] H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5752-5784.
- [225] V. Blackstone, S. Pfirrmann, H. Helten, A. Staubitz, A. Presa Soto, G. R. Whittell, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15293-15296.
- [226] A. Bubnov, M. Kašpar, V. Hamplová, U. Dawin, F. Giesselmann, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 425-436.
- [227] H. R. Allcock, C. A. Crane, C. T. Morrissey, J. M. Nelson, S. D. Reeves, C. H. Honeyman, I. Manners, *Macromolecules* **1996**, *29*, 7740-7747.
- [228] E. Niecke, W. Bitter, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1973**, *9*, 127-129.
- [229] C. H. Honeyman, A. J. Lough, I. Manners, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2988-2993.
- [230] H. R. Allcock, S. D. Reeves, C. R. de Denu, C. A. Crane, *Macromolecules* **2001**, *34*, 748-754.
- [231] M. Hirschmann, Bachelor Thesis, TU Darmstadt **2014**.
- [232] S. Jeziorowski, Master Thesis, TU Darmstadt **2015**.
- [233] M. Wernig, Bachelor Arbeit, TU Darmstadt **2015**.
- [234] S. Suárez-Suárez, G. A. Carriedo, M. P. Tarazona, A. Presa Soto, *Chem. Eur. J.* **2013**, 5644-5653.
- [235] M. Ramaiah, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4991-4993.
- [236] H. R. Allcock, S. Kwon, *Macromolecules* **1989**, *22*, 75-79.
- [237] V. P. Silva Nykaenen, M. A. Puska, A. Nykaenen, J. Ruokolainen, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2013**, *51*, 1318-1327.
- [238] H. R. Allcock, W. J. Cook, D. P. Mack, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2584-2590.
- [239] G. A. Carriedo, F. J. G. Alonso, P. G. Elipe, P. A. Gonzalez, C. Marco, M. A. Gomez, G. Ellis, *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *77*, 568-576.
- [240] L. M. Frutos, G. A. Carriedo, M. P. Tarazona, E. Saiz, *Macromolecules* **2009**, *42*, 8769-8773.
- [241] G. A. Carriedo, A. F. J. Garcia, P. A. Gonzalez, J. L. Garcia-Alvarez, *Macromolecules* **1998**, *31*, 3189-3196.
- [242] G. A. Carriedo, F. J. G. Alonso, J. L. G. Alvarez, G. M. Lombardo, G. C. Pappalardo, F. Punzo, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3775-3782.
- [243] G. A. Carriedo, J. L. G. Alvarez, F. J. G. Alonso, A. P. Soto, M. P. Tarazona, F. Mendicuti, G. Marcelo, *Macromolecules* **2004**, *37*, 5437-5443.
- [244] M. Periasamy, L. Venkatraman, K. R. J. Thomas, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4302-4306.
- [245] G. Marcelo, E. Saiz, F. Mendicuti, G. A. Carriedo, F. J. G. Alonso, J. L. G. Alvarez, *Macromolecules* **2006**, *39*, 877-885.
- [246] C. Toro, L. De Boni, N. Lin, F. Santoro, A. Rizzo, F. E. Hernandez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3504-3509.

-
- [247] P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337.
- [248] W. Ha, Z. Shan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 854-859.
- [249] C. Janiak, H. J. Meyer, D. Gudat, R. Alsfasser, E. Riedel, *Riedel Moderne Anorganische Chemie*, De Gruyter, **2012**.
- [250] N. Greenfield, G. D. Fasman, *Biochemistry* **1969**, *8*, 4108-4116.
- [251] W. C. Johnson, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* **1990**, *7*, 205-214.
- [252] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314-322.
- [253] K. Mori, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3900-3909.
- [254] P. Tzvetkova, B. Luy, *Magn. Reson. Chem.* **2016**, *54*, 351-357.
- [255] *Es ist zu beachten, dass in der Literatur die Bezeichnung "b" in dieser Arbeit mit "s" bezeichnet wird und "a" bleibt "a".*
- [256] T. Montag, Dissertation, TU Darmstadt **2013**.
- [257] D. L. Gamble, W. P. Hems, B. Ridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 248-260.
- [258] S. Resch, Bachelor Arbeit, TU Darmstadt **2017**.
- [259] A. Marx, B. Böttcher, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1656-1663.
- [260] M. Hirschmann, Master Thesis, TU Darmstadt **2017**.
- [261] E. Procházková, A. Kolmer, J. Ilgen, M. Schwab, L. Kaltschnee, M. Fredersdorf, V. Schmidts, R. C. Wende, P. R. Schreiner, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15754-15759.
- [262] J.-C. Hus, R. Brüschweiler, *J. Biomol. NMR* **2002**, *24*, 123-132.
- [263] M. D. Zotti, F. Formaggio, M. Crisma, C. Peggion, A. Moretto, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.* **2014**, *20*, 307-322.
- [264] W. L. Armarege, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2009**.
- [265] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [266] G. Snatzke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 14-25.
- [267] A. S. Kende, P. Fludzinski, *Synthesis* **1982**, 455-456.
- [268] D. J. Hart, K. Kanai, D. G. Thomas, T. K. Yang, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289-294.
- [269] F. F. Stewart, R. P. Lash, R. E. Singler, *Macromolecules* **1997**, *30*, 3229-3233.
- [270] G. A. Carriedo, F. J. G. Alonso, A. Presa-soto, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4341-4346.
- [271] G. Szollosi, M. Bartok, *Chirality* **2001**, *13*, 614-618.
- [272] L. V. Heumann, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4725-4727.
- [273] A. Scholz, (née Hofstädter), Bachelor Thesis, TU Darmstadt **2015**.
- [274] J. Fährmann, Bachelor Thesis, TU Darmstadt **2016**.

Anhang

Tabelle 7-1: Experimentell bestimmte RDCs von (–)-Campher **42** in 11 % (w/w) **PPLA** in TCE- d_2 sowie die zugehörigen isotropen $^1J_{CH}$ -Kopplungen in TCE- d_2 . Die RDCs der diastereotopen Protonen H3a/s und H4a/s konnten auf Grund von breiten und stark überlappenden Signalen nicht extrahiert werden.

| | $^1J_{CH}$ [Hz] | $^1D_{CH}/^1D_{CC}$ [Hz] bei 300 K |
|---------|--------------------|--|
| C3-H3a | 133.83 ± 0.8 | n.b. |
| C3-H3s | 134.58 ± 0.5 | n.b. |
| C4-H4a | 134.07 ± 0.5 | n.b. |
| C4-H4s | 131.91 ± 0.5 | n.b. |
| C5-H5 | 143.08 ± 0.2 | 3.05 ± 1.8 |
| C6-H6a | 133.14 ± 0.1 | 10.1 ± 0.5 |
| C6-H6s | 130.32 ± 0.1 | 26.98 ± 1.6 |
| C8-H8 | 125.08 ± 0.1 | -6.20 ± 2.5 |
| C9-H9 | 125.18 ± 0.1 | 13.33 ± 0.9 |
| C10-H10 | 126.08 ± 0.1 | -6.92 ± 2.5 |
| C7-C8 | -- | 1.56 ± 1.4 |
| C7-C9 | -- | -3.36 ± 0.4 |
| C2-C10 | -- | 1.74 ± 1.2 |



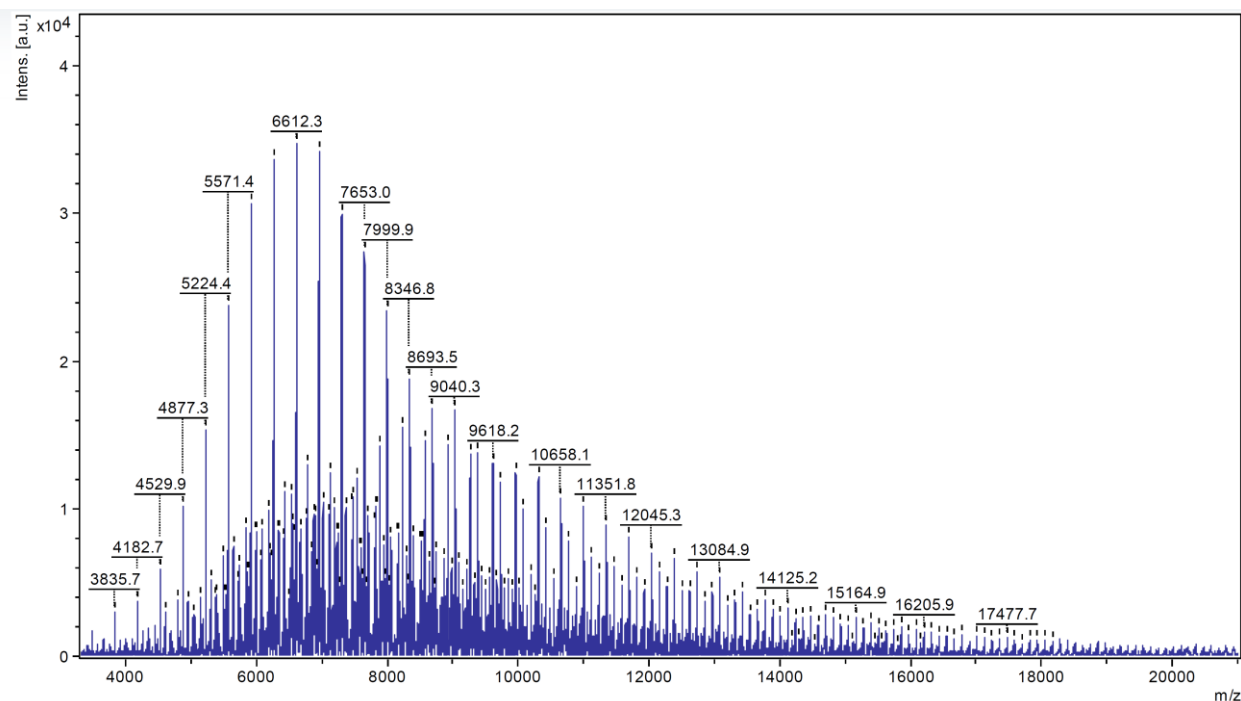


Abbildung 7-1: MALDI-TOF-Spektrum von Poly(bis-4-hydroxymethylbenzoat)phosphazen **25** (MAH-01-16) im linearen Anionen Modus. Das Molekulargewicht ist hier deutlich kleiner als im Vergleich zu denen über GPC bestimmten. Unklar ist jedoch inwiefern bei MALDI auch große Moleküle ionisiert werden.

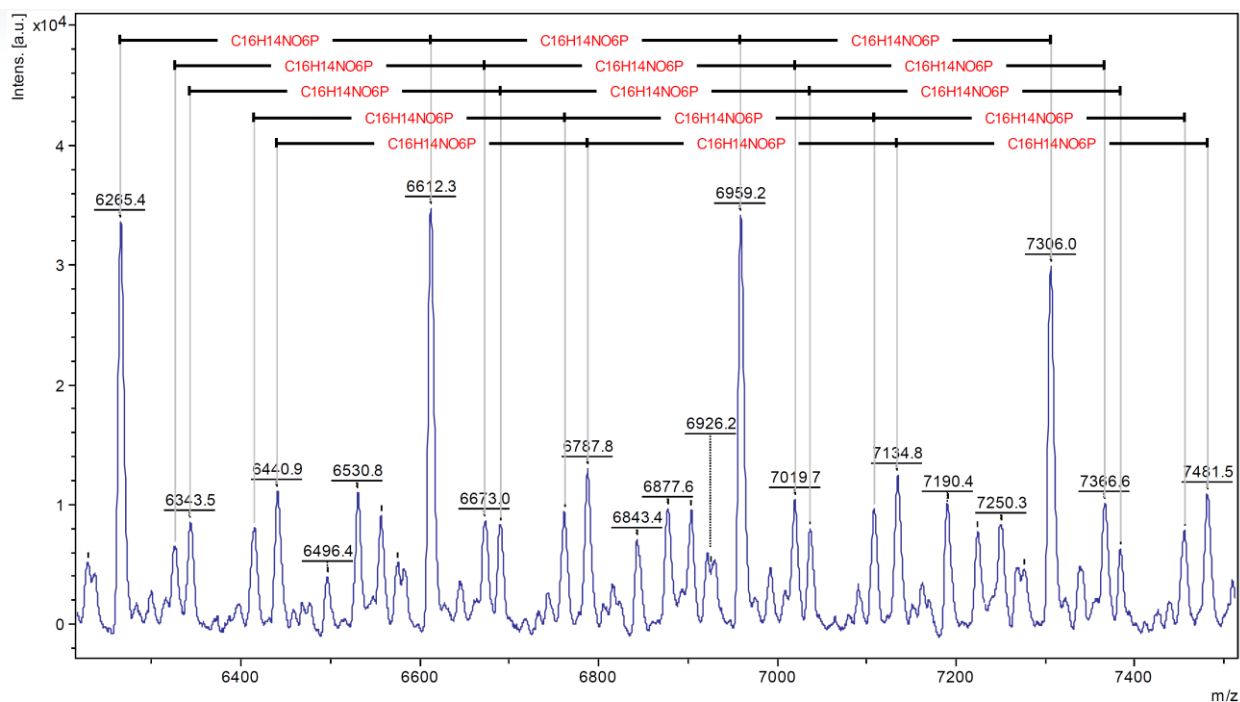


Abbildung 7-2: MALDI-TOF-Spektrum von Poly(bis-4-hydroxymethylbenzoat)phosphazen **25** (MAH-01-16) im linearen Anionen Modus, welches verschiedene Ionenserien mit unterschiedlichen Endgruppen zeigt.

Erklärung

Mira Schwab (geb. Köberle)
Stegstraße 70
60594 Frankfurt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Darmstadt, den 07. März 2018

Mira Schwab

Erklärung

Mira Schwab (geb. Köberle)
Stegstraße 70
60594 Frankfurt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Darmstadt, den 07. März 2018

Mira Schwab

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

NAME Mira Schwab (geb. Köberle)
Geburtsdatum 15.11.1987
Anschrift Stegstraße 70,
60594 Frankfurt
STAATSANGEHÖRIGKEIT deutsch

AKADEMISCHER WERDEGANG

SEIT 10/2013 **Promotion in der organischen Chemie**
Technische Universität Darmstadt
Arbeitskreis Prof. Dr. Christina M. Thiele
Schwerpunkte:

- Synthese organischer und polymerer Verbindungen
- IR-, GPC-, NMR-Analytik
- Präparation flüssigkristalliner Phasen
- Studentenbetreuung
- Betreuung von fünf Bachelor- und drei Masterarbeiten
- Abfassen von Veröffentlichungen

04/2011-08/2013 **Masterstudium in der Chemie**
Technische Universität Darmstadt
Thema der Abschlussarbeit:
„Studien zu flüssigkristallinen Phasen aus Polyphosphazenen“
Arbeitskreis Prof. Dr. Christina M. Thiele (TU Darmstadt)
Abschluss **Master of Science** (Note: 1.6)

10/2007-03/2011 **Bachelorstudium in der Chemie**
Technische Universität Darmstadt
Thema der Abschlussarbeit:
„Studien zum Ursprung der Enantiomerendifferenzierung bei Polyguanidinen“
Arbeitskreis Prof. Michael Reggelin (TU Darmstadt)
Abschluss **Bachelor of Science** (Note: 2.5)

05/2007 **Abitur** (Note: 2.3)
Heinrich-Mann-Schule, Dietzenbach

Darmstadt, den 07. März 2018